Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. G.W. Löhr

Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipoide bei gesunden Versuchspersonen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Jürgen Schneider
aus Kolmar

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. G.W. Löhr

Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipoide bei gesunden Versuchspersonen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Jürgen Schneider
aus Kolmar

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 30.1.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan Prof. Dr.med.W.Straub

Referent:Prof.Dr.med.G.W.Löhr

Correferent:Priv.-Doz.
Dr.med.G.Strohmeyer

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung und Fragestellung	S.	1
II.	Methodik		3
III.	Ergebnisse		18
IV.	Diskussion		28
V.	Zusammenfassung		4o
VI.	Literaturverzeichnis		41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0058

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Eine Zunahme der Herz- und Gefäßkrankheiten wird in den letzten Jahrzehnten in allen Zivilisationsländern der Erde verzeichnet. Sie machten z.B. in den USA 19o5 23 % und 1955 über 5o % der Todesursachen aus. (8o) Von diesen Erkrankungen waren 1955 53,7 % bedingt durch Arteriosklerose und weitere 29,4 % durch Arteriosklerose und / oder gleichzeitige Hypertonie. (68) Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Arteriosklerose als Alterskrankheit mit steigender Lebenserwartung zwangsläufig zunehmen muß. Der Beweis für eine darüberhinausgehende altersunabhängige Zunahme wird jedoch bei der Aufschlüsselung der Todesursachen der im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt Verstorbenen erbracht. (9o)

In der formalen Genese dieser Volkskrankheit spielen Hypertonie und Serumlipoidveränderungen eine hervorragende Rolle und wirken sich auf die Bedrohung vergrößernd und auf die Prognose verschlechternd aus. Veränderungen der verschiedenen Lipoidfraktionen im Serum im Sinne einer Erhöhung finden sich bei verschiedenen idiopathischen Erkrankungen wie z.B. der familiären essentiellen Hypercholesterinämie und der essentiellen Hyperlipämie. Diese stellen jedoch nicht so häufige Befunde dar, als daß sie maßgeblichen Einfluß auf die Arteriosklerosebefallsquote nehmen könnten. Ihre Bedeutung in Zusammenhang mit der Arteriosklerose liegt in ihrer Rolle als Experiment der Natur.

Für die Verbreitung dieser Krankheit spielen alimentäre Hyperlipoidämien wegen ihres viel häufigeren Vorkommens eine unvergleichlich größere Rolle. So wurde der Anstieg an Arterioskleroseerkrankungen in der Nachkriegszeit vielfach mit derartigen Veränderungen infolge der sich verbessernden Ernährungslage in Zusammenhang gebracht. (69) Auch der unterschiedliche Befall von Bevölkerungsgruppen und Völkern muß die Aufmerksamkeit auf verschiedenartige Ernährungsweisen lenken. (9,47,1o1) Eine andere Erkrankung, die ebenfalls mit Änderungen des Lipoidstoffwechsels verknüpft ist, ist die Leberverfettung. Sie ist in den letzten Jahren gleichfalls in erheblichem Anstieg begriffen. (1o,63a)

Das am längsten bekannte Agens für ihre Entstehung ist der Äthylalkohol. (ADDISON 1836), ROKITANSKY 1849),(2, 74). Er ist auch heute eine bedeutsame, in manchen Gebieten die hauptsächliche Ursache. Die Angaben in Prozent schwanken nach Landschaften und Forschungsinteressen der Kliniken oder der Untersucher. THALER fand in Wien 52 % (89), BAIER und Mitarbeiter in Mainz 3o,8 %, (1o) die Zahlen von BÖHLE (4o %, 13) dürften für einen größeren Querschnitt repräsentativ sein.

Daß zwischen Alkoholgenuß und Fettstoffwechsel Beziehungen bestehen, ist außer von der Fettleber her durch Untersuchungen von FEIGL (28), ZIEVE (1o2) und anderen bekannt. FEIGL beschrieb schon 1918 eine Hyperlipoidämie bei akuten Alkoholintoxikationen. (28) ZIEVE beschrieb 1958 ein Syndrom mit einer Hyperlipoidämie bei Alkoholikern. ALBRINK fand Triglyzeriderhöhungen bei akuter Pancreatitis infolge Alkoholabusus (4), KESSLER fand unter denselben Umständen eine Erniedrigung der Lipoproteidlipase im Blut bei gleichzeitiger Triglyzeriderhöhung. Bei allen diesen Fällen handelte es sich um chronische Alkoholiker. Experimentelle Untersuchungen wurden bisher ebenfalls nur an genesenden Alkoholikern nach Intoxikation oder an anderen Klinikpatienten durchgeführt.

Es erschien daher von Interesse, im Zusammenhang zu untersuchen, welche qualitativen und quantitativen Veränderungen in den Serumlipiden durch Alkoholgaben an der oberen Grenze tagtäglich trinkbarer Mengen in durchschnittsernährten gesunden jungen Männern hervorgerufen werden. Dabei sollten die Triglyzeride, Phosphatide, das gesamte und das freie Cholesterin zur Untersuchung gelangen. Nachdem bei den ersten Probanden die Triglyzeride signifikante Änderungen zeigten, wurden zur möglichen Erhellung ihrer Genese auch die freien Fettsäuren bestimmt.

II. METHODIK

A. Blutprobengewinnung

1. Probanden (n = 25)

Die Probanden für sämtliche Bestimmungen waren mit einer Ausnahme 2o - 3ojährige klinisch gesunde junge Männer. (Nichtalkoholiker)

2. Versuchsbedingungen

Alle Probanden nahmen nach ihren eigenen Angaben in den zwei Tagen vor dem Versuch keinen Alkohol und am Vorabend des Versuchs eine leichte, fettarme Mahlzeit zu sich. Während der Versuchsdauer unterblieben körperliche Anstrengungen, Rauchen und Nahrungszufuhr außer kohlensäurehaltigem Mineralwasser. Vor Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der freien Fettsäuren wurde eine halbe Stunde Körperruhe eingehalten.
Diese Zeitspanne schien bei einer Halbwertszeit der freien Fettsäuren im Plasma von o,5 - 2 Minuten genügend groß zu sein, methodische Fehler zu verhindern.

3. Dosierung

Die Alkoholverabreichung erfolgte auf folgende zwei Arten: es wurde gegeben

in Gruppe A: eine einmalige Dosis von o,8 bis 1 g/kg Körpergewicht (genaue Dosierung siehe Tabelle 1). Anschließend wurden die Lipoidwerte im Serum über 6 Stunden verfolgt.

in Gruppe B: eine Basisdosis von o,5 g/kg Körpergewicht und Erhaltungsdosen von im allgemeinen o,1 g/kg Körpergewicht /h (zur genauen Dosierung siehe Tabelle 2). Die Dauer der Versuche betrug 11 - 24 Stunden. Die Lipoidwerte in diesem Zeitraum wurden untersucht.

Die Gabe erfolgte mit 96 %igem Alkohol, der mit Mineralwasser auf eine Konzentration von etwa 4o % verdünnt wurde. Die Kontrollgruppe N erhielt während der gesamten Versuchsdauer nur Mineralwasser. Die Kontrollgruppe G erhielt iso-

kalorisch Glucoselösung.

4. Entnahme und Lagerung der Proben

Die Entnahme der Proben erfolgte jeweils vor allfälligen Alkohol- oder Glucosegaben. Die Blutproben wurden aus den leicht gestauten Armvenen entnommen. Die Proben zur Bestimmung der freien Fettsäuren wurden in heparinisierten Röhrchen aufgenommen, sofort fünf Minuten lang bei 4 x 10^3 U/min zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bei minus 18^o eingefroren und bis zur Verarbeitung gelagert. Die Proben für alle anderen Bestimmungen wurden nach erfolgter Gerinnung 10 Minuten bei 4 x 10^3 U/min zentrifugiert und dann bis zur Verarbeitung am nächsten oder übernächsten Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Anteile der Proben wurden zur Bestimmung des Alkohols im Serum abgezweigt.

B. Blutprobenverarbeitung

Der Arbeitsgang wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. Extraktion für 2. und 3.
2. Phophatidbestimmung
3. Triglyzeridbestimmung
4. Bestimmung des Gesamtcholesterins
5. Bestimmung des freien Cholesterins
6. Bestimmung der freien Fettsäuren
7. Alkoholbestimmung

zu 1.:

Die Extraktion der Lipoide aus dem Serum erfolgte nach FOLCH und LEES (31).

Chemikalien: Chloroform DAB6
Methanol p.a.
Natriumchlorid p.a.

1 ml. Serum und 32 ml. Chloroform wurden mit Methanol auf 50 ml. aufgefüllt, geschüttelt und filtriert. 20 ml. des Filtrats wurden zur besseren Trennbarkeit mit 40 ml. gesättigter Kochsalzlösung im Schütteltrichter kräftig geschüttelt und nach 30 Minuten die Chloroformphase abgelassen und filtriert. Anorganische Phosphate des Serums bleiben in der Wasser-Salz-Äthanolphase zurück. In der Chloro-

formphase befindlicher Phosphor ist Bestandteil von Phosphatiden.

zu 2.:

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgte über die Phosphoranalyse nach BARTLETT (11), die Veraschung nach ALLEN (5).

Chemikalien: 7o %ige Perchlorsäure p.a.
Ammoniummolybdat p.a.
Natriumsulfit p.a.
1- Amino - 2 - naphtol-4-sulfonsäure p.a.
Natriumpyrosulfit p.a.
Athanol DAB6
Kaliumdihydrogenphosphat p.a. über Nacht mit Phophorpentoxid in der Trockenpistole getrocknet konz. Schwefelsäure p.a.

Reagentien:

Ammoniummolybdat o,22 %ig (1,1, g ad 5oo ml. dest. Wasser)
Reduktionsragenz nach FISKE und SUBBA ROW (3o):
Zu 2oo ml. frisch hergestellter 13,7 %iger Natriumpyrosulfitlösung wurden unter Rühren o,5 g 1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit gegeben. Die Lösung wurde filtriert, in dunkler Flasche aufbewahrt und alle 2 - 3 Wochen frisch hergestellt.

anorganischer Phosphatstandard
o,35o9 g des vorgetrockneten Kaliumdihydrogenphosphats wurden in einen 1 lt. Meßkolben gelöst, 1o ml. 1o n Schwefelsäure zugegeben und mit bidestiliertem Wasser aufgefüllt auf einen Liter. Diese Stammlösung enthält in 5 ml. o,4 mg. Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung (als Doppelbestimmung)
In zwei Reagenzgläser wurden je o,5 ml. der Chloroformphase von 1. gegeben und in einem Sandbad von 1oo - 12o° eingedampft. Danach wurde in jedes Glas o,4 ml. Perchlorsäure gegeben, außerdem in ein leeres Glas (späterer Leerwert). Die Proben wurden dann im Sandbad von 18o° eine Stunde lang verascht. Nach dem Erkalten wurden in jedes Röhrchen 4,6 ml. o,22 %ige Ammoniummolybdatlösung und o,4 ml. Reduktionsreagens pipettiert und gut geschüttelt. Alle Gläser wurden anschließend sieben Minuten lang in ein leicht kochendes Wasserbad

gestellt, dann abgekühlt und die Extinktionen gegen den Leerwert im Spektralphotometer Zeiss bei 83o mü und 1 cm Schichtdicke gemessen.
Standardwerte wurden in jeder Serie gesondert mitgeführt. Dazu wurden am Tag der Bestimmung 2,5 ml. der Standardlösung (o,4 mg. Phosphor in 5 ml.) mit bidestilliertem Wasser auf 5o ml. verdünnt. ('Tagesphosphor', 4 Phosphor in 1 ml.) In 2 Reagensgläser wurden je o,5 ml. Tagesphosphorlösung pipettiert, eingedampft und parallel zu den Proben weiterverarbeitet.

Berechnung:
Nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz gilt:

1. $$\frac{C_p}{C_{St}} = \frac{E_p}{E_{St}}$$

wobei C = Konzentration
E = Extinktion
p = zur Probe gehörig
St = zum Standard gehörig
bedeuten. Ebenso gilt:

2. $$C_p = \frac{E_p}{E_{St}} \times C_{St}$$

wegen der Verdünnung der Serumproben bei der Extraktion gegenüber dem nicht extrahierten Standard gilt:

3. $$\text{Phosphor/ml. Serum} = \frac{E_p}{E_{St}} \times 4 \times 32$$

in mg. % ausgedrückt:

4. $$\text{mg. \% Phosphor} = \frac{E_p}{E_{St}} \times 4 \times 32 \times o,1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet sich aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit 25 :

5. $$\text{mg. \% Phosphatide (als Lecithin)} = \frac{E_p}{E_{St}} \times 25 \times 4 \times 32 \times o,1$$
$$= E_p \times \frac{32o}{E_{St}}$$

Kritik

Durch die siebenminütige Erhitzung bei der Farbbildung wird diese intensiver und es entsteht ein steiles Absorptionsmaximum bei 83o mü. Der Nachweis ist sehr empfindlich, Spuren von Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlechtes destilliertes Wasser verunmöglichen die Bestimmung. Sandbadtemperatursteigerungen bei der Veraschung und kleine Pipettierfehler bei Ammoniummolybdatzugabe und Pipettierfehler von $\pm$ 1/3 bei der Reduktionsreagenszugabe ergeben keine Änderungen.

Die Fehlerbreite bei 11 Parallelbestimmungen betrug:

Mittelwert 229 mg %

Streubereich 224 - 236 mg %

Standardabweichung $\pm$ 4,o86 mg % = $<$ 2 %

Meßwerte:		
	o,234	o,24o
	o,233	o,235
	o,238	o,239
	o,239	o,239
	o,245	o,244
	o,233	Standard o,332

Zu 3.:

Die Triglyzeridbestimmung erfolgt nach v.HANDEL und ZILVERSMIT (92) mit der Glyzerinbestimmung von LAMBERT und NEISH (49). Prinzip: Das im Extrakt von 1. befindliche Glyzerin ist Bestandteil von Phosphatiden, Mono-Di- und Triglyzeriden. Die Phosphatide werden an aktiviertes Kieselgel adsorbiert, die Glyzeride werden vollständig verseift, das Glyzerin äquimolar zu 2 Teilen Ameisensäure und 1 Teil Formaldehyd oxidiert. Der Formaldehyd wird mit Chromotropsäure zur Bildung eines photometrierbaren gelbroten bis rotvioletten Farbkomplexes gebracht.

Chemikalien:
- Konz. Schwefelsäure p.a.
- Äthanol p.a.
- Natriumperjodat p.a.
- Kaliumhydroxid p.a.
- Natriumhydroxid p.a.
- Arsentrioxid p.a.
- Chromotrop-Natriumsalz p.a. (4,5 dihydroxi- 2,7 naphthalendisulfonsäure - Natrium)
- Kieselgel o,o8 mm

Reagentien:
alkoholische Kalilauge 2 % wurde vor Gebrauch 1 : 5 verdünnt mit Äthanol p.a.
o,2 n Schwefelsäure (3 ml. konz. Schwefelsäure wurden auf 5oo ml. mit destilliertem Wasser aufgefüllt.
o,o5 mol Natriumperjodat (1,o7 g ad 1oo ml. dest. Wasser)
o,5 mol Natriumarsenat (2,25 g NaOH + 5 g As_2O_3 ad)

1oo ml. dest. Wasser
o,2 %ige Chromotropsäure
Herstellung: Lösung 1 : 2,24 g Chromotropsäures Natriumsalz wurden mit dest. Wasser gelöst und auf 2oo ml. aufgefüllt. Lösung 2: 6oo ml. konz. Schwefelsäure wurden vorsichtig zu 3oo ml. dest. Wasser gegeben;
nach dem Erkalten wurde Lösung 2 zu Lösung 1 gegeben. Die Chromotropsäure o,2 % muß in dunkler Flasche kühl aufbewahrt und alle zwei bis drei Wochen frisch angesetzt werden.
Triglyzeridstandard: o,5 g Tristearin wurden in Chloroform p.a. gelöst und auf 1oo ml. aufgefüllt. (Gehalt ist dann 5ooo γ/ml.)

Durchführung (als Doppelbestimmung)
Für jeder Serumprobe und den Standard wurden je 1 g Kieselgel 1 Stunde bei 1oo° im Trockenschrank aktiviert. Dann wurden die Reste des Extraktes von 1. in dem Kieselgel ausgeschüttet und abfiltriert.
In drei Reagensgläser mit Schliffstopfenverschluß wurden je o,5 ml. des Filtrats pipettiert und in leicht kochendem Wasserbad eingedampft. Nach Abkühlung wurden in jezwei der Röhrchen je o,5 ml. o,4 %ige alkoholische Kalilauge (verseifte Probe = späterer Messwert) und in das dritte Röhrchen o,5 ml. Äthanol (unverseifte Probe = späterer Leerwert) gegeben.
Nach Durchschütteln wurde eine große 15minütige Verseifung mit lose aufgesetzten Glasstopfen im Wasserbad von 6o - 7o % durchgeführt. Nach Abkühlung wurden in alle Reagensgläser je o,5 ml. o,2 n Schwefelsäure gegeben. Dann wurde der Alkohol im kochenden Wasserbad vollständig verdampft. Sobald der Alkoholgeruch im Dampf verschwunden war, wurden die Proben abgekühlt. Zur Oxidation des vorhandenen Glyzerins wurde in jdes Glas genau o,1 ml. o,o5 mol Natriumperjodatlösung pipettiert und geschüttelt. Nach 15minütigem Stehenlassen wur-

de die Oxydation durch Zugabe von o,1 ml. o,5 mol Natriumarsenat beendet. Nach weiteren 1o Minuten wurde in jedes Reagensglas 5 ml. o,2 %ige Chromotropsäure gegeben und die Proben dabei vor Lichteinfall bestmöglich geschützt. Alle Proben wurden nach 45minütigem Stehenlassen im Trockenschrank bei 1oo° abgekühlt und die Extinktionen der Meßwerte gegen die entsprechenden Leerwerte im Photometer Eppendorf bei 578 mμ Wellenlänge und 1cm Schichtdicke gemessen.

Standardwerte wurden bei jeder Bestimmungsserie in gleicher Weise wie die Serumproben mit extrahiert. Dazu wurden 31 ml. Chloroform und 1 ml. Tristearin-Chloroformstandardlösung mit Methanol auf 5o ml. aufgefüllt und mit o,5 ml. Standardextrakt anstelle der o,5 ml. Serumextrakt als Grundansatz weiterverarbeitet.
Berechnung: Es gilt wieder die Gleichung 1 und 2 siehe unter 2.

3. TG/ml Serum $= \frac{E_p}{E_{St}} \times 5ooo$ in mg %:

4. mg % TG $= \frac{E_p}{E_{St}} \times 5ooo \times o,1$

$= \frac{E_p}{E_{St}} \times 5oo$

Kritik

Die Reaktion ist nicht für Formaldehyd spezifisch, bei vollständiger Abdampfung des Alkohols sind jedoch keine ins Gewicht fallende Störmöglichkeiten mehr gegeben. Bei unvollständigem Verdampfen des Alkohols werden die Proben beim Erhitzen mit Chromotropsäure trübe. Das Verdampfen von Glyzerin wird durch vorheriges Zugeben von Wasser (hier o,2 n Schwefelsäure) verhindert.
Der Fehler durch die geringen Mengen von Mono- und Di-glyzerin im Serum wird dadurch weiter verkleinert, daß -Monoglyzeride in der unverseiften Probe ebenfalls Formaldehyd freigeben und es zu entsprechender Farbentwicklung im Leerwert kommt.

Die Fehlerbreite wurde in elf Parallelbestimmungen bestimmt.

Meßwerte:		
	o,215	o,214
	o,216	o,237
	o,232	o,228
	o,225	o,23o
	o,238	o,227
	o,22o	Standard o,61o

Mittelwert 185 mg % Streubereich 175 - 195 mg %
Standardabweichung $\pm$ 7,o5 mg % = $<$ 5 %

zu 4.:

Die BEstimmung des Gesamtcholesterins wurde durchgeführt nach der Methode von WATSON (95), modifiziert von RICHTERICH und LAUBER (71).

Prinzip: Die Methode beruht auf der Farbreaktion von LIEBERMANN und BURCHARDT. Sterine geben in wasserfreiem Milieu mit Essigsäuranhydrid und konz. Schwefelsäure eine blaugrüne Färbung durch polymere Kohlenwasserstoffe. Statt einer vollständigen Eiweißfällung erfolgt eine teilweise Dispersion und teilweise Präzipitation durch Zugabe von methylierten Benzolsulfonsäuren.

Chemikalien: Eisessig p.a.
Cholesterin rein
Essigsäureanhydrid p.a.
konz. Schwefelsäure p.a.
2,5 Dimethyl-Benzolsulfonsäure p.a.

Reagentien:

Cholesterinreagens: 5,55 mg 2,5 Dymethyl-Benzolsulfonsäure wurden in 1oo ml. Eisessig gelöst und 3oo ml. Essigsäure-Anhydrid und 1oo ml. Eisessig zugegeben. Gut verschlossen ist diese Lösung bei Zimmertemperatur mehrere Monate haltbar.

Cholesterinstandard: Nach mehrfachem Umkristallisieren und Trocknung in der Trockenpistole wurden 4oo mg Cholesterin mit Eisessig auf 1oo ml. gelöst.

Durchführung

In die Analysenröhrchen wurden o,o5 ml. Serum bzw. o,o5 ml. destilliertes Wasser für den Leerwert und 2,5 ml. Cholesterinreagens pipettiert. Die Röhrchen wurden 5 - 1o Minuten in einem Wasserbad von 25° zur Abkühlung stehengelassen. Dann wurde in jedes Reagensglas o,5 ml. konz. Schwefelsäure gegeben und bis zur Auflösung der Präzipitate geschüttelt. 1o Minuten nach Zugabe der Schwefelsäure wurden 578 mμ und 1 cm Schichtdicke die Extinktionen im Photometer Eppendorf gemessen.

Berechnung:

Gleiche Konzentrationen von verestertem Cholesterin geben in Chloroform gelöst etwas höhere Extinktionen als im Serum. Daraus ergibt sich ein errechneter Korrekturfaktor von $\frac{4o5}{4oo}$. Es gilt wieder Gleichung 1. und 2. siehe unter 2.

3. mg % Cholesterin $= \frac{E_p}{E_{St}} \times 4o5$

Kritik

Bei der hier durchgeführten Methode werden die sonst übliche Extraktion und Enteiweißung umgangen. Dadurch verringert sich die Zahl der Arbeitsschritte und damit die Fehlerbreite. Hämolytische und ikterische Seren verfälschen die Ergebnisse.

Fehlerbreite

Es wurden elf Parallelbestimmungen durchgeführt. Die gemessenen Extinktionen betrugen:

o,146	o,144
o,135	o,143
o,132	o,142
o,144	o,148
o,141	o,156
o,137	Standard o,2o3

Mittelwert 288 mg % Streubereich 264 - 312 mg %

Standardabweichung $\pm$ 13,45 mg % = < 5 %

zu 5.:

Die Bestimmung des freien Cholesterins erfolgte wieder nach der Methode von WATSON in der Modifikation von HOEFLMAYR und FRIED (41).

Prinzip: Mit Digitonin werden Eiweiß und freies Cholesterin gefällt, letzteres dann nach LIEBERMANN-BURCHARDT nachgewiesen.

Chemikalien: Eisessig p.a.
Cholesterin rein
Essigsäureanhydrid p.a.
konz. Schwefelsäure p.a.
Digitonin p.a.
Isopropanol p.a.

Reagentien:
Cholesterinreagens siehe bei 4.
Digitonin-Cholesterinstandard: 2oo mg mehrfach umkristallisiertes und getrocknetes Cholesterin und 888 mg kristallines Digitonin wurden in 8o ml. Eisessig unter Erwärmung gelöst. Nach längerem Sieden wurde die Lösung quantitativ in einen 1oo ml. Meßkolben überführt und bis zur Marke mit Eisessig aufgefüllt.
Digitonin o,25 %ig in Isopropanol.

Durchführung
In alle Gläser wurden o,o5 ml. Serum gegeben, in die Analysengläser zusätzlich 1,o ml. o,25 %ige Digitonin-Isopropanollösung, in die Serumleerwertgläser zusätzlich 1,o ml. Isopropanol. Nach 1o Minuten wurde der entstandene Niederschlag von Eiweiß und freiem Cholesterin scharf abzentrifugiert und der Überstand vorsichtig abgegossen. In weitere Gläser wurden o,o5 ml. Digitonin-Cholesterinstandard bzw. o,o5 ml. Digitonin-Isopropanollösung pipettiert. (Standard und Standardleerwert). Dann wurden in alle Gläser 3,o ml. Cholesterinreagens pipettiert, die Niederschläge in den Serumgläsern mit einem Glasstab aufgewirbelt und nicht gelöstes Eiweiß scharf abzentrifugiert. 2,5 ml. des Überstandes der so behandelten Serumgläser und 2,5 ml. des Inhaltes der Standardgläser wurden mit je o,5 ml. konz. Schwefelsäure versetzt und

nach 1o - 15 minütigem Stehen in einem Wasserbad von 25° die Extinktionen der Analysen gegen die entsprechenden Serumleerwerte, die Standards gegen den Standardleerwert bei 578 mμ und 1 cm Schichtdicke gemessen.

Berechnung:
wie unter 4. mit entsprechender Konzentration des Standards

$$\text{mg \% Cholesterin} = \frac{E_p}{E_{St}} \times 2oo$$

Fehlerbreite
Die Extinktionen bei elf Parallelbestimmungen betrugen

o,o64	o,o44
o,o49	o,o36
o,o41	o,o38
o,o37	o,o44
o,o49	o,o47
o,o42	Standard o,2oo

Mittelwert 45 mg % Streubereich 36 - 64 mg %
Standardabweichung ± 7,9 mg %

Kritik
Bei der Fällung von Eiweiß und freiem Cholesterin evtl. mit präzipitiertes verestertes Cholesterin erzeugt in den bei jeder einzelnen Serumprobe mitgeführten Serumleerwerten die gleiche Farbe wie in den Analysen und wird damit als Fehlermöglichkeit ausgeschlossen. Die Proben müssen schnell gemessen werden, da die Färbung nach etwa fünfzehn Minuten nachläßt.

zu 6.:
Zur Bestimmung der freien Fettsäuren wurde die von DUNCOMBE angegebene Methode in modifizierter Form herangezogen. (23a)

Prinzip
Die freien Fettsäuren (FFS) werden als Kupfersalz mit Chloroform extrahiert, in der Chloroformphase wird anschließend das Kupfer mit Diäthyldithiocarbamat quantiativ kolorimetrisch nachgewiesen.

Chemikalien: Chloroform p.a.
Kupfer (II) nitrat p.a.
Triäthanolaminhydrochlorid p.a.
Natriumhydroxid p.a.
Diäthyldithiocarbamat p.a.
Palmitinsäure p.a.
sekundäres Butanol p.a.

Reagentien:
gesättigte Lösung von Natriumhydroxid in bidestilliertem Wasser.
Kupferreagens: R_1: Kupfer (II)-nitrat 6,45 %ig in bidest. Wasser, R_2: Triäthanolaminhydrochlorid 1 molar (18,57 g wurden in bidest. Wasser gelöst und auf 1oo ml aufgefüllt) R_1 und R_2 wurden am Tag der Bestimmung zu gleichen Teilen gemischt und mit gesättigter Natronlauge auf pH 7,5 eingestellt.
Diäthyldithiocarbamat o,25 %ig in sekundärem Butanol
Palmitinsäurestandard o,1 mM: 12,85 mg Palmitinsäure p.a. wurden in Chloroform gelöst und auf 5oo ml aufgefüllt. Dieser Standard wurder der Berechnung zugrundgelegt. (Bei einer Verdünnung von 1 : 4 mit Chloroform vor dem Gebrauch wurde die erhaltene Extinktion zur Berechnung wieder mit 4 multipliziert. Durch diese Verdünnung wurde eine Ablesung im optimalen Ablesebereich der Skala ermöglicht.)

Durchführung (als Doppelbestimmung)
In ein Reagensglas mit Schliffstopfenverschluß wurden 5 ml Chloroform, 2,5 ml Kupferreagens und o,5 ml Plasma (Analyse) oder o,5 ml bidest. Wasser (Reagensleerwert) gegeben. Als Standardwert wurden 5 ml der verdünnten Standardlösung 2,5 ml Kupferreagens und o,5 ml bidest. Wasser mitgeführt.
Alle Gläser wurden gut verschlossen und waagerecht in einem Schüttelapparat 15 Minuten mit einer Frequenz von 12o/min geschüttelt. Der Inhalt der Gläser wurde dann in Zentrifugengläser überführt und 15 Minuten bei 4 x $1o^3$ U/min zentrifugiert. Dabei entmischten sich die wässrige Kupfersalzphase von der Chloroformphase unter Bildung einer 1 - 2 mm dicken Trennmembran aus gefälltem Protein. Die wässrige Phase wurde mit einer feinen PVC-kapillare vollständig abgesaugt und die Proteinschicht möglichst im ganzen mit einer weitlumigeren Glaspipette entfernt. 3 ml der Chloroformphase wurden abpipettiert, ohne mit der Pipette die Glaswand zu berühren. Dazu wurden o,5 ml o,25 %ige Diäthyldithiocarbamatlösung gegeben, geschüttelt und im Photometer Eppendorf bei 44o mμ und

1 cm Schichtdicke die Extinktionen gegen den Reagensleerwert gemessen.

Berechnung:
Es gilt wieder die Gleichung 1 und 2, siehe unter 2. Wegen des Faktors 1o beim Vergleich der eingesetzten Volumina an Plasma und Standardlösung gilt:

3. mM FFS/ml Plasma $= \frac{E_p}{E_{St}}$ x mM FS/ml Standard x 1o

4. mM FFS/ml $= \frac{E_p}{E_{St}}$ x o,1 x 1o

$= \frac{E_p}{E_{St}}$

Kritik
Die hier durchgeführte Methode ist gegenüber Titrationsmethoden weniger aufwendig, da sie nicht in Co_2-freier Atmosphäre durchgeführt werden muß. Sie ist dabei genauer als Titrationsmethoden, da der subjektive Faktor beim Ablesen des Farbumschlages entfällt. Hämolytische und ikterische Seren können nicht verwandt werden.

Fehlerbreite
Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden elf Parallelbestimmungen durchgeführt.

Die Meßwerte betrugen:

o,449	o,415
o,389	o,422
o,419	o,419
o,435	o,417
o,43o	o,438
o,43o	Standard o,996

Mittelwert o,424mM/l Streuung o,389 - o,449 mM/l
Standardabweichung $\pm$ o,o156 mM/l = $\pm$< 4 %

Sämtliche dargestellten Bestimmungsmethoden wurden vor Beginn der Untersuchungen an Hand von Eichkurven auf Proportionalität in den zu erwartenden Meßbereichen überprüft.

zu 7.:

Die Bestimmungen wurden im Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Marburg (Dir. Prof. Dr. F. Schleyer) durchgeführt.

Die Bestimmung des Serumalkohols erfolgte nach WIDMARK. Die Methode beruht auf folgendem Prinzip: Der Alkohol in der zu untersuchenden Flüssigkeit wird im geschlossenen System abdestilliert, von konzentrierter Schwefelsäure an sich gerissen und mit Kaliumbichromat oxydiert. Der Überschuß an Bichromat wird jodometrisch bestimmt. Die Reaktion ist nicht für Äthylalkohol spezifisch, es werden auch andere reduzierende Substanzen wie Acetaldehyd und Acetessigsäure erfaßt. (s. Klinische Chemie und Mikroskopie L. Hallmann, 1o. Auflage G. Thieme Verlag Stuttgart 1966)

Alkoholdosierung

(g Alkohol/kg Körpergewicht)

Tab. 1

Gruppe A. n = 14

B.M.	o,5	M.M.H.	1,o	K.J.	1,o
S.J.	o,8	K.H.	1,o	F.K.	1,o
P.H.	1,o	V.K.	1,o	B.D.	1,o
B.R.	1,o	K.U.	1,o	F.E.	1,o
T.D.	1,o	H.R.	1,o		

Tab. 2

Gruppe B. n = 11

	MMF	JGS	HD	MD	LD	SD	KH	FK	PH	SJ	MMH
Basis	o,8	o,8	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5
1h	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
2h	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
3h	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
4h	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1
5h	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1
6h	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
7h	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
8h	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1

Forts. Tab. 2

	MMF	JGS	HD	MD	LD	SD	KH	FK	PH	SJ	MMH
9h	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,2	o,1	o,1	o,1	o,1	-
1oh	o,1	-	o,1	o,1	o,2	o,2	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
11h	o,1	-	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
12h	o,1	-	o,1	-	o,1	o,2	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
13h	-	-	o,1	-	-	-	-	o,1	o,1	-	-
14h	-	-	o,1	-	-	-	-	o,1	o,1	-	-

o,1/h bis 23 h

Statistik

Bei der Berechnung der Triglyzerid-, Phosphatid-, Gesamtcholesterin- und freien Cholesterin-Fraktion der Alkoholgruppen handelt es sich um den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben, die nicht aus normal verteilten Grundgesamtheiten zu stammen brauchen, hinsichtlich ihrer Mittelwerte.

Der Prozedur liegt der H-Test von KRUSKAL und WALLIS zugrunde (48a) Es wird eine gemeinsame Rangreihe aller Meßwerte gebildet, wobei der kleinste Wert die Rangzahl 1 erhält. Dann wird in jeder der k Stichproben die Rangsumme und der Ausdruck

$$H = \frac{12}{n\ (n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{Ti^2}{Mi} - 3\ (n+1)$$

gebildet, wobei

Ti die einzelnen Rangsummen

Mi die Anzahl der Meßwerte in den einzelnen Stichproben bedeuten und sich n als Summe der ni bestimmt. Die Größe H ist x^2 - verteilt mit f = k - 1 Freiheitsgraden.

Der Ausdruck

$$w = \frac{1}{2^{\frac{f}{2}}\ \Gamma\left(\frac{f}{2}\right)} \int_0^H x^{\frac{f-2}{2}} \cdot e^{\frac{-x}{2}}\, dx$$

gibt die Fläche unter der x^2 - Verteilungskurve von O bis H an. Daraus berechnet sich die gesuchte Irrtumswahrscheinlichkeit in % zu

$$\alpha = 1oo \cdot (1-w)$$

Ist (p) 5 %, dann liegt beim Vergleich von mehr als 2 Stichproben Signifikanz vor.

Die Berechnung der FFS-werte in den Alkoholgruppen und sämtliche Werte der Glucose- und der Nüchterngruppe stellt einen Vergleich von mehr als zwei abhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte dar, wobei die Differenzen der zusammengehörigen Meßwerte nicht aus normal verteilten Grundgesamtheiten zu stammen brauchen.

Der Prozedur liegt der FRIEDMAN-Test zugrunde (48a). Von jeweils zusammengehörigen Meßwerten wird eine Rangreihe gebildet, wobei der kleinste Meßwert den Rang 1 erhält. Anschließend wird in jeder der k Stichproben die Rangsumme T der n Meßwerte gebildet. Die Größe

$$x^2 = \frac{12}{n \times k \times (k+1)} \sum_{i=1}^{k} T_i^2 - 3\,n\,(k+1)$$

ist x^2 verteilt mit $f = k - 1$ Freiheitsgraden.
Der Ausdruck

$$w = \frac{1}{2^{\frac{f}{2}} \cdot \Gamma\left(\frac{f}{2}\right)} \int_0^{x^2} x^{\frac{f-2}{2}} \, e^{\frac{-x}{2}} \, dx$$

gibt die Fläche unter der x^2 Verteilungskurve von O bis x^2 an.

Daraus berechnet sich die gesuchte Irrtumswahrscheinlichkeit in % zu

$$\alpha = 100\,(1 - w)$$

III: ERGEBNISSE

Signifikante Veränderungen zeigten sich unter den verschiedenen Versuchsbedingungen bei den Triglyerziden und bei den freien Fettsäuren. Die Änderungen in den Fraktionen Phosphatide und Cholesterin waren nicht signifikant.

Bei den Triglyzeriden wurde unter den Bedingungen der Versuchsgruppe A (einmalig 1 g Alkohol/kg Körpergewicht) ein signifikanter Anstieg der Mittelwerte von 132 auf 174 mg % in 6 Stunden beobachtet, das ist eine Zunahme um 31,8 % des mittleren Ausgangswertes. Bei der Gruppe B einmalig (o,5 - o,8 g Alkohol/kg Körpergewicht und stündlich o,1 g Alkohol/kg Körpergewicht) stieg der Triglyzeridgehalt des Serums stetig vom Mittelwert 125 auf 213 mg % im 12 Stundenmittelwert an. Das entspricht einer Zunahme von 7o,3 % des Ausgangswertes. Vergleichsweise lagen die Mittelwerte der Nüchternkontrollgruppe im Tagesverlauf nach 12 Stunden erstmalig über dem Ausgangswert, nämlich bei + 6,1 %, um danach wieder abzufallen. Der mittlere Triglyzeridgehalt in der Glucose - Kontrollgruppe erreichte nach 12 Stunden nach anfänglichem Abfall wieder den Ausgangswert.

Das Verhalten der freien Fettsäuren zeigte nach der ersten Alkoholgabe in beiden Gruppen einen initialen Abfall bei allen Probanden. Der weiter zu beobachtende Verlauf war unterschiedlich: bei einem Probanden der Gruppe A mit hohem Anfangswert und bei einem weiteren mit starkem Anstieg in den ersten zwei Stunden fielen die Werte ab, bei allen anderen stiegen sie an und lagen am Ende der Untersuchung mit einer Ausnahme über dem Anfangswert. Eine Gegenüberstellung der Werte der Glucosekontrollgruppe zeigt dort bei allen Probanden einen gleichsinnigen Abfall in den ersten zwei Stunden, der den in den Alkoholgruppen Verzeichneten an Ausmaß bei weitem übertrifft. Der Mittelwert fiel von o,281 m Val/l über o,129 m Val/l nach einer Stunde auf o,1o4 m Val/l nach der zweiten Stunde. Nach 5 Stunden lagen 4 von 5 Werten über und einer unter dem Anfangswert, im Mittel mit einer Zunahme um 44,5 % und nach 8 Stunden um 67 % des Ausgangswertes.
Der initiale Abfall und der sich anschließende Anstieg der FFS

war in der Glucosekontrollgruppe also ausgeprägter als im gleichen Zeitraum in den Alkoholgruppen.

Die Mittelwertskurve der FFS bei den Nüchterntagesprofilen zeigte einen kontinuierlichen Anstieg nach 3 Stunden auf das zweieinhalbfache, nach 12 Stunden auf das 4,5fache des Ausgangswertes.

Tab. 3

Mittelwerte der Triglyzerid-, Phosphatid-, Gesamtcholesterin-, freiem Cholesterin- und freien Fettsäurenkonzentrationen bei der Alkoholgruppe A (FFS in m Val/l, alle anderen Fraktionen in mg %):

n = 14	N	3o'	1h	2h	4h	6h	Signifikanz
TG	132	142	132	141	151	174	α = o,82o
	±28,92	±31,8	±39,65	± 34,51	±33,91	±35,91	
Ph.	21o	2o4	211	212	2o5	212	α = 94,62o
	±3o,42	±34,3o	±34,9o	±32,87	±3o,85	±27,68	
Ges.Chol.	221	217	223	219	223	226	α = 99,978
	+55,32	+48,o6	+61,48	+53,48	+56,35	+53,29	
Fr.Chol.	67	69	64	71	68	68	α = 84,741
	±15,47	±18,o2	±17,6o (n=8)	±18,5o (n=11)	±14,37 (n=8)	±16,6o	
FFS (n=4)	o,262	o,197	o,237	o,282	o,339	o,4o9	α = 4,351
	+o,o21	+o,o16	+o,o41	+o,o65	+o,o59	+o,1o5	
TG Veränderungen in mg %		+ 1o	o	+ 9	+ 19	+ 42	
in % des Ausgangswertes		+ 7,6	o	+ 6,8	+ 15	+ 31,8	

Tab. 4

Mittelwerte der Triglyzerid-, Phosphatid-, Gesamtcholesterin-, freiem Cholesterin- und freien Fettsäurenkonzentrationen bei der Alkoholgruppe B (FFS in m Val/l alle anderen Fraktionen in mg %)

	N	15'	3o'	1h	2h	5h	8h	12h	Sign.
TG (n=11)	125		126	135	142	154	199	213	α = 3,235
	+24,42		±36,3o	±4o,25	±36,78	±33,34	±45,4o	±48,37	
Ph. (n=11)	222		21o	21o	22o	2o8	219	232	α = 86,547
	±53,44		±42,87	±47,67	±49,78	±42,57	±36,92	±49,23	
Ges. Chol. (n=11)	249		242	238	253	247	259	263	α = 99,876
	±57,53		±54,o2	±54,12	±63,72	±66,75	±65,48	±57,78	
Fr.Chol	82		79	1o1	87	83	87	8o	α = 93,238
	+19,53		+28,5	+35,17	+23,52	+31,12	+2o,12	+12,1o	
	(n=14)		(n=3)	(n=4)	(n=5)	(n=1o)	(n=4)	(n=8)	
FFS (n=5)	o,233 ±o,o92	o,165 ±o,o79	o,185 ±o,o65	o,266 ±o,119	o,273 ±o,112	o,256 ±o,o6o	o,281 ±o,o67	o,356 ±o,127	α = 2,o17
TG Veränderungen in mg %			+ 1	+ 1o	+ 17	+ 29	+ 74	+ 88	
in % des Ausgangswertes			+ o,8	+ 8,o	+ 13,6	+ 23,2	+ 59,2	+ 7o,3	

Tab. 5

Mittelwerte der Triglyzerid-, Phosphatid, Gesamtcholesterin-, freiem Cholesterin- und freien Fettsäurenkonzentrationen bei der Nüchternkontrollgruppe (FFS in m Val/l, alle anderen Fraktionen in mg %; n = 5)

	8^{oo}	11^{oo}	14^{oo}	17^{oo}	$2o^{oo}$	Sign.
TG	128	126	13o	127	131	α = 91,58o
	±57,8	± 61,o	±5o,5	±49	±34,5	
Phos.	229	238	226	227	231	α = 75,782
	±27,8	±2o,9	±28,4	±29,4	±3o,6	
Ges.Chol.	185	194	189	2o3	2o5	α = 14,o18
	±63,5	±42,3	±57,6	±49,7	±46,4	
Fr. Chol.	96	97	92	86	1o4	α = 47,484
	±29,6	±32,2	±36,4	±25,1	±27,4	
FFS	o,212	o,546	o,7o6	o,637	o,951	α = 2,13o
	± o,o75	±o,315	±o,242	±o,254	±o,348	
TG in Veränderungen in mg %		- 2	+ 2	- 3	+ 3	
in % vom Ausgangswert		- 1	+ 1	- 2	+ 2	

Tab. 6
Mittelwerte der Triglyzerid-, Phosphatid-, Gesamtcholesterin-, freiem Cholesterin- und freien Fettsäurenkonzentrationen bei der Glucosekontrollgruppe (FFS in m Val/l, alle anderen Fraktionen in mg %; n = 5)

	N	1h	2h	5h	8h	12h	Sign.
TG	153	151	138	143	147	154	α = 24,o48
	±59,5	±45,4	±49,3	±4o,6	±35,9	±54,3	
Phos.	194	2o8	181	191	191	188	α = 74,83o
	±48,8	±37,1	±35,8	±39,4	±38,3	±32,4	
Ges.Chol.	225	219	233	222	227	232	α = 38,2o2
	±82,6	±65,8	±81,3	±88,o	±83,o	±88,3	
Fr. Chol.	75	7o	77	71	65	72	α = 48,18o
	+15,8	+16,6	+22,5	+23,5	+19,4	+14,8	
FFS	o,281	o,129	o,14o	o,4o6	o,469	o,415	α = o,3o6
	± o,123	± o,o32	±o,o55	±o,172	±o,221	±o,317	
TGVeränderungen in mg %		- 2	- 15	- 1o	- 6	+ 1	
in % des Ausgangswertes		- 1,3	- 1o	- 6,6	- 3,9	+ o,7	

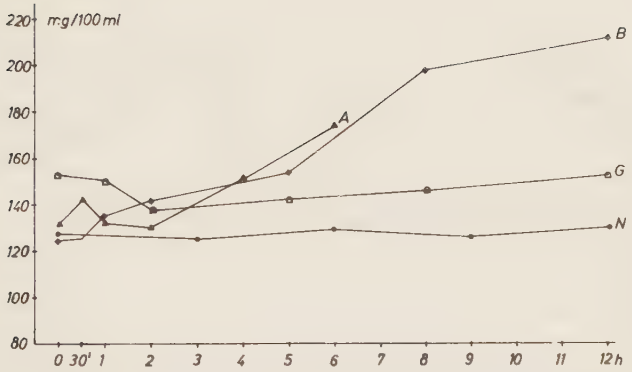


Abbildung 1. Verlauf der Mittelwerte der Serumtriglyzeride in den Alkoholgruppen A und B, sowie der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchterkontrollgruppe (N).

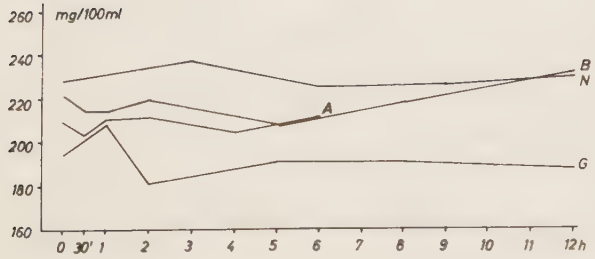


Abbildung 2. Verlauf der Mittelwerte der Serumphosphatide in den Alkoholgruppen A und B, sowie der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchterkontrollgruppe (N).

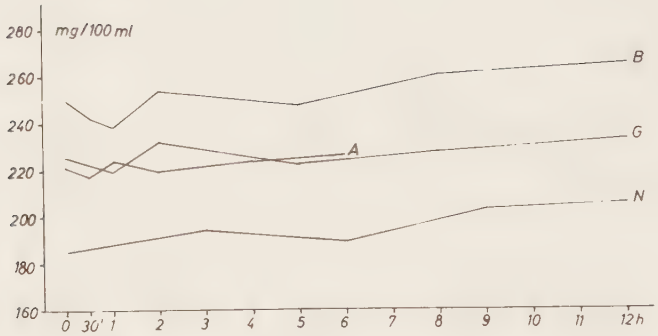


Abbildung 3. Verlauf der Mittelwerte des Gesamtcholesterins in den Alkoholgruppen A und B, sowie der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchternkontrollgruppe (N).

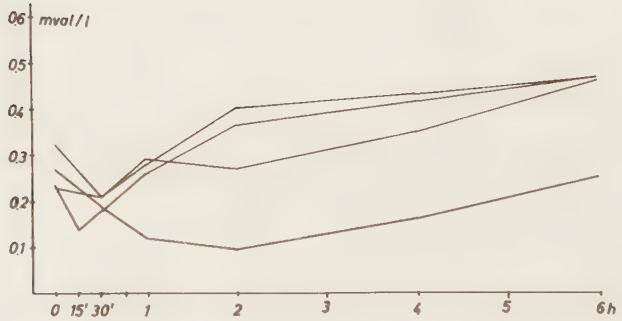


Abbildung 4. Verhalten der FFS-konzentrationen im Plasma bei der Alkoholgruppe A (einmalige Alkoholgabe von 1 g/kg Körpergewicht zum Zeitpunkt o)

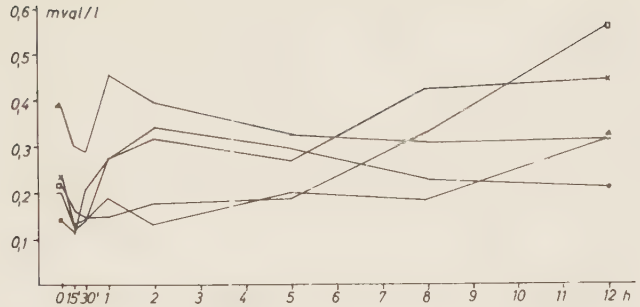


Abbildung 5. Verhalten der FFS-konzentrationen im Plasma bei der Alkoholgruppe B (Alkoholgaben von o,5 g/kg Körpergewicht zum Zeitpunkt o und weitere o,1 g/kg/h; zur genauen Dosierung siehe Tabelle 2)

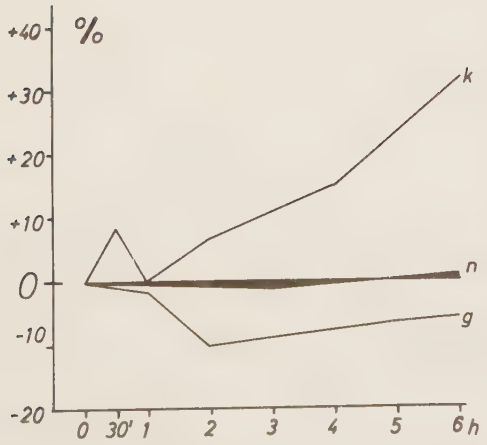


Abbildung 6. Prozentruale Abweichung der Triglyzeridwerte vom Ausgangswert in der Alkoholgruppe A, der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchternkontrollgruppe (N), im Verlauf von 6 Stunden.

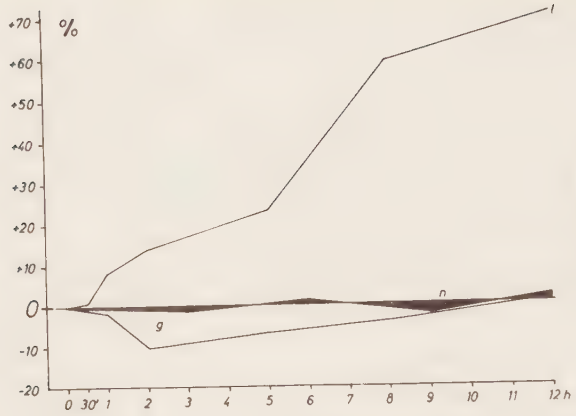


Abbildung 7. Prozentuale Abweichung der Triglyzeridwerte vom Ausgangswert in der Alkoholgruppe B (l), der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchternkontrollgruppe (N), im Verlaufe von 12 Stunden.

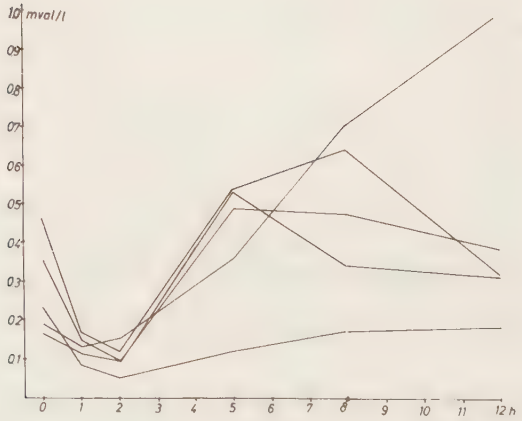


Abbildung 8. Verhalten der FFS-konzentrationen im Plasma bei der Glucosekontrollgruppe (Glucosegaben isokalorisch zu Gruppe B).

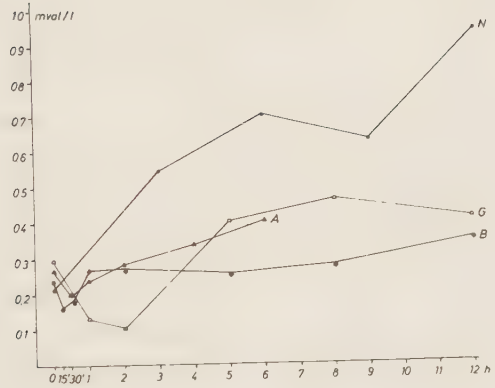


Abbildung 9. Vergleich der Mittelwerte der FFS-konzentrationen in den Alkoholgruppen A und B, sowie der Glucosekontrollgruppe (G) und der Nüchternkontrollgruppe (N).

Tab. 7 ‰ Alkoholkonzentrationen im Serum

Proband	3o'	1h	2h	4h	5h	7h	8h	11h	12h	14h
Gruppe A										
B.M.	o,62	o,82	o,41							
M.M.H.		1,25	1,18							
K.J.	o,35	o,95	o,9o							
S.J.	o,33	1,o9	1,13							
K.H.	o,29	o,74	o,8o							
F.K.	o,68	o,92	o,7o							
P.H.	1,o5	1,o5	o,86							
V.K.	1,34	1,24	1,18							
B.D.	1,59	1,22	o,56							
B.R.	1,29	o,96		o,87						
K.U.	1,14	1,18	1,26							
F.E.	o,75	1,o8	o,87							
T.D.	o,93	1,o7	o,94							
H.R.	1,14	1,13	o,87							

Tab. 8

Gruppe B										
M.M.F.	o,75				o,67				o,25	
J.G.S.	o,81	o,81	o,9o							
H.D.	o,47		o,75							(18h) o,65 (24h) o,56
M.D.	o,48				o,48			o,49		
L.D.		o,71				o,8o			o,93	
S.D.		o,57				o,98			o,89	
K.H.		o,69				o,41			o,18	
F.K.	o,62	o,74	o,62		o,58		o,49	o,4o		o,35
P.H.	o,65	o,51	o,6o		o,53		o,57	o,55		o,46
S.J.		o,6o			o,53		o,48		o,44	
M.M.H.		o,53			o,44		o,41		o,37	

IV. DISKUSSION

Bei beiden Alkoholversuchsgruppen wurden hoch signifikante Steigerungen des Triglyzeridspiegels gefunden, die in Einklang stehen mit den klinischen Mitteilungen von FEIGL, ZIEVE und anderen (28), (1o2) und experimentellen Ergebnissen von SCHAPIRO (77) und JONES (43). Signifikante Änderungen in Phosphatid- und Cholesteringehalt des Serums traten nicht auf. Ähnliche Ergebnisse sind von GRANDE für Cholesterin (39) und von JONES für Phosphatide und Cholesterin mitgeteilt worden (43).

Die Triglyzeride im Serum sind hauptsächlich Bestandteil der Chylomikronen und der prae - β -Lipoproteide (sehr geringer Dichte). Dabei stammen die Chylomikron-Triglyzeride direkt aus der Nahrung; die Chylomikronen sind intestinaler Herkunft, während die prae - β - Lipoproteide hauptsächlich in der Leber gebildet werden (3). Unter unseren Versuchsbedingungen mit etwa 12 -14stündiger Nahrungskarenz vor Versuchbsbeginn muß es sich bei den als Nüchternwert bezeichneten Triglyzeriden zumindest vornehmlich und bei den darauf aufgesetzten Steigerungen ausnahmslos um Triglyzeride aus den in der Leber gebildeten Lipoproteiden handeln. Derartige Erhöhungen können auf vermehrtem Ausstoß aus der Leber oder verminderter Aufnahme in den peripheren Geweben beruhen. Tatsächlich sind beide Meinungen vertreten worden. JONES (44) und LOSOWSKY (56) halten die Erniedrigung der Aktivität der Serum-Lipoproteidlipase (LPL) für einen Faktor in der Entstehung der alkoholischen Hyperlipämie. ALBRINK (4) und KESSLER (49) fanden Erniedrigungen der LPL-Aktivität bei Pancreatitis infolge Alkoholabusus. Die gleichzeitig (45a) und die von der Triglyzeriderhöhung unabhängig in der Klinik häufig zu beobachtende fettige Infiltration der Leber lassen allerdings mehr - oder zumindest zusätzlich - auf eine gesteigerte Triglyzeridsynthese schließen. Die Mitteilungen über Fettleberentstehung bei chronischer und akuter Alkoholzufuhr in Ratten sind zahlreich. (8, 16, 17, 21, 22, 26, 42, 59, 6o, 62). Da die zur Erhellung der Fettleberätiologie durchgeführten Untersuchungen nicht weniger bedeutsam sind für die Entstehungsgeschichte der zusätzlich zirkulierenden Triglyzeride, müssen sie samt den daraus gezogenen Schlüssen hier erwähnt werden.

Zwei Theorien der Fettleberentstehung nach Alkohol standen sich lange Zeit gegenüber:

1. die Annahme einer spezifisch hepatotoxischen Wirkung von Äthanol,
2. eine bei chronischen Alkoholabusus mögliche Mangel- oder Fehlernährung, die dann zur Fettleberentstehung führe.

Letztere Ansicht wurde erschüttert durch die Beobachtung MALLOVS 1955, daß trotz in jeder Beziehung ausreichender Ernährung bei Alkoholzufuhr eine Fettleber entstehen kann. (62) KLATSKIN hatte 1954 festgestellt, daß bei chronischen Alkoholismus zusätzliche Cholinzufuhr die Entwicklung einer Fettleber aufhalten könne und diskutierte später Möglichkeiten, wie unter Äthanoleinfluß ein Mehrverbrauch und relativer Cholinmangel zustandekommen könnten. Bei der Fettleber infolge Cholinmangel hatte jedoch schon STETTEN (88) 1944 festgestellt, daß sie mit einem vermindertem Triglyzeridausstoß aus der Leber verbunden ist, was für die alkoholische Fettleber in dieser apodiktischen Form nicht zutrifft.

Die Cholinmangeltheorie wurde endgültig widerlegt durch SEAKINS und ROBINSON (1964) (82). Sie stellten bei Vergiftung von Ratten mit gelbem Phosphor eine Erhöhung der Lebertriglyzeride mit gleichzeitiger Senkung der veresterten Fettsäuren im Plasma fest. Zusätzlich beobachteten sie einen verminderten Einbau von mit ^{14}C markiertem Leucin und normalen Einbau von ^{32}P - orthophosphat und ^{14}C - Natriumacetat, dagegen unter Äthanol eine Erhöhung der Lebertriglyzeride bei normalen Serum-Triglyzeriden, normalem Leucin- und erhöhtem Phosphateinbau in Leber- und Serumphosphatide. Sie trennten damit zwei Typen von Fettleberentstehung voneinander ab.

Verminderte Proteinsynthese als Ursache für eine Fettleberentstehung konnte inzwischen ebenfalls für Aminosäurenmängel und die Wirkung von Äthionin, Tetrachlorkohlenstoff, Puromycin und Orotsäure gezeigt werden. (55) Für eine mögliche Hemmung der Triglyzeridfreisetzung durch Alkohol sprechen auch Leberperfusionsversuche von SCHAPIRO (78). Bei Durchströmung mit 2,5 - 3 mVal freier Fettsäuren/l Perfusionsflüssigkeit stieg der Triglyzeridgehalt der Leber an. Dieser Anstieg wurde durch Äthanolzugabe noch et-

was verstärkt. Die in diesem Versuch verwandten FFS-konzentrationen werden jedoch im Organismus auch in extremen Situationen nicht erreicht. Ein Befund dieser Untersuchungen muß festgehalten werden: der Einbau der perfundierten FFS in der Leber erfolgte bevorzugt in die Triglyzerid- und weniger in die Phosphatidfraktion, ein Alkoholeffekt, der auch schon von WAKABAYASHI (94) und von SCHEIG (79) beschrieben wurde.

EGER (24) und LIEBER (52) fanden unter Alkohol eine vermehrte Fettsäuresynthese in der Leber, REBOUCAS einen verminderten oxidativen Abbau. (7o) REBOUCAS konnte aber sehr überzeugend nachweisen, daß diese Effekte und die Fettleberentstehung unabhängig voneinander auftreten, denn er fand eine noch größere Hemmung des FFS-abbaues unter Glucosebelastung, wobei jedoch keine Leberverfettung entstand.

CASIER glaubte zeigen zu können, daß Äthylalkohol nicht bis zur freien Essigsäure abgebaut werde und vom Acetaldehyd ein Stoffwechselweg zur Synthese von durch Adrenalin schlecht mobilisierbarer Lipide führe, die Verfettungen herbeiführen könnten. (19) Dem widerspricht die Beobachtung von erhöhtem Gehalt an freier Essigsäure in der Leber nach Alkohol. (57)

Einen anderen Eingriff in den Stoffwechsel der Leberzelle erblickt AMMON in der möglichen Blockierung des Coenzym A durch Thio-halbazetalbildung mit Acetaldehyd, die zur Hemmung des Zitronensäurezyklus, damit der Endoxidation und schließlich zur ATP-verarmung und Verfettung führen könne. (6, 7) Ein Energiedefizit durch Hypoxie infolge Durchströmungsveränderungen konnte CASTENFORS ausschließen. (2o)

Von den bisher erwähnten Aspekten müssen für die akute Fettleberentstehung bei Alkoholintoxikation der verstärkte Einbau von FFS in Lebertriglyerzide und für die Fettleberentstehung beim chronischen Alkoholiker mögliche zusätzliche Eingriffe in den Stoffwechsel der Leberzelle nach Art der von CASIER und AMMON diskutierten und oben erwähnten Mechanismen im Auge behalten werden. In der Folge der Entdeckung der FFS und ihrer außeror-

dentlich großen Bedeutung im gesamten Lipid- und Energiestoffwechsel durch DOLE und andere (23, 33, 34) wurde eine scheinbar lückenlose Beweiskette für den Angriff des Äthanols an einer ganz anderen Stelle als der Leber erbracht. Nachdem das Vorhandensein der Nebennieren als unumgänglich für die Entstehung fettiger Infiltrationen der Leber bei Phosphorvergiftung (VERZAR 1934) (93), bei Kälte und Fasten (LE BLOND 5o), durch Äthionin (WOOL 98) und nach Adrenalin (MC KAY 58) schon früher festgestellt worden war, berichtete WOOL 1954 (99), daß die Entfernung des Nebennierenmarks oder Ergotamin die Äthioninfettleber verhindert. Daß Adrenalin zur FFS-Mobilisation führt, zeigten GORDON (38) und WHITE (96). SCHAFRIR konnte die nach Adrenalin in Hunden entstehende Hyperlipidämie durch Nebennierenentfernung und durch Hypophysektomie hemmen und durch anschließende Kortisongaben wieder ermöglichen. (84) KLINGMAN und GOODALL (48) fanden nach Alkoholgaben eine erhöhte Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin beim Hund. Ähnliche Befunde beschrieben ABELIN (1) und Perman (66). Der genaue Mechanismus der Adrenalinwirkung wurde von RIZACK aufgeklärt. (72, 73): Adrenalin aktiviert die Cyclase, die zur Bildung von zyklischem 3,5 AMP aus ATP erforderlich ist. 3,5 AMP überführt die TG-Lipase des peripheren Fettgewebes in ihre aktive Form.

Indirekte Beweise für die ursächliche Rolle der gesteigerten Fettmobilisation in der Peripherie bei der Entstehung der alkoholischen Fettleber wurden 1956 von MALLOV, 196o von MALING (6o) und HORNING (42) und 1965 von SCHAPIRO (77) erbracht. MALLOV und MALING konnten die Entstehung der Alkoholfettleber durch Hypophysektomie und Adrenalektomie verhindern. HORNING und SCHAPIRO stellten Änderungen in der Zusammensetzung der FFS im Serum fest, die auf eine erhöhte Mobilisation hinwiesen.

Eine Steigerung des FFS-gehaltes im Serum kann durch verminderte Elimination aus dem Blut oder durch erhöhte Abgabe aus dem Fettgewebe entstehen. Nach den erwähnten Untersuchungen von SCHAPIRO, WAKABAYASHI und SCHEIG, die einen erhöhten Fettsäureeinbau in die Leber unter Alkohol festgestellt hatten und der Kenntnis der lipolysefördernden Wirkung des Adrenalins und seiner erhöhten Ausschüttung unter Äthanol konnten die von MALLOV, (61) MAICKEL (59),

BRODIE (16) FEIGELSON (17) und AMMON (8) gemessenen FFS-erhöhungen im Plasma nur noch als direkte Folge der Alkoholgabe gesehen werden. FEIGELSON stellte darüber hinaus fest, daß die FFS und Lebertriglyzeride nach Injektion von Noradrenalin und Adrenalin in die vena portae kaum oder gar nicht erhöht waren. Diese Versuche sprechen dafür, daß die FFS-erhöhung nach Adrenalin durch Lipolyse im peripheren Fettgewebe zustande kommt. Indes fehlte es nicht an widersprüchlichen Befunden: GARLIND (35) und GIACOBINI (37) fanden keine Erhöhungen der Adrenalinausscheidung im Urin nach Alkohol. LIEBER (51) fand keine Änderung der FFS, ELKO (26) überhaupt keine Änderungen in den Serumlipiden. JONES fand bei acht Alkoholikern eine Senkung der FFS um 5o % nach fast gleichen Alkoholbelastungen wie in der Reihe B dieser Untersuchung. Die Senkung ließ sich über 1o Stunden verfolgen. LIEBER beschrieb in einer anderen Veröffentlichung (53) direkt nach Beginn einer Alkoholinfusion eine Senkung im arteriellen und mehr noch im venösen Blut; nach 3o Minuten stieg die arterielle Konzentration wieder an und erreichte nach 5o - 6o Minuten den alten Stand. Für die arterielle und venöse Senkung kommen als Erklärung in Frage: vermehrte Aufnahme in Leber und andere Gewebe oder verminderte Abgabe aus dem Fettgewebe. Für größere Senkung der venösen als die der arteriellen FFS-konzentration kann eine vermehrte Aufnahme durch die Gewebe oder eine Kombination der genannten Vorgänge herangezogen werden.

Schließlich fand BOUCHIER 1964 (14) bei 2o Klinikpatienten, von denen 9 an einer Leberzirrhose erkrankt waren, nach Alkoholbelastung eine initiale Senkung der FFS, die nach 3o Minuten 2 - 48 % des Ausgangswertes betrug und darauf folgend einen Anstieg. Dieser war um so größer, je tiefer in den ersten dreißig Minuten der Abfall war. Der Wiederanstieg konnte in weiteren Untersuchungen durch Gabe von - Rezeptorenblockern gehemmt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden eigenen Untersuchungen an gesunden jungen Männern zeigten bei allen Versuchspersonen einen Abfall der FFS-konzentration im Plasma und im weiteren Verlauf einen mehr oder weniger intensiven Wiederanstieg. Die unterschiedlichen Ausmaße können als Widerspiegelung des derzeitigen Ernährungsstandes und des

augenblicklichen Energieträgerstoffwechsels angesehen werden, ebenso wie die unterschiedlichen Ausgangswerte bei den einzelnen Probanden. Die Unterscheidbarkeit von zwei Abschnitten im Kurvenverlauf legt die Vermutung nahe, daß es sich bei den zweiphasischen Kurven um die Resultanten von zumindest zwei verschiedenartigen Einzelbewegungen handelt, die sich durch Ausmaß und / oder zeitlichen Verlauf unterscheiden:

1. eine initiale Senkung der FFS,
2. eine sekundäre Erhöhung der FFS

oder aber zwei gleichzeitig einsetzende Vorgänge mit entgegengesetzter Wirkung, von denen die FFS steigernde langsamer in Gang kommt. Die zweite Reaktion tritt in den Kurven der Probanden Sch. J. und F.E. verzögert ein. Sie kann mit der Anstiegsreaktion von BOUCHIER verglichen werden, deren Adrenalinabhängigkeit von BOUCHIER gezeigt werden konnte. Da die FFS-erhöhungen nach Adrenalinzufuhr nach 5 - 1o Minuten ihren Höhenpunkt schon wieder überschritten haben, was zumindest für den Hund aus Untersuchungen von SHAFRIR (84) hervorgeht, muß angenommen werden, daß die zweite Phase erst eine gewisse Zeit nach Alkoholgabe eintritt und sich dadurch die erste Phase im Blutspiegel durch eine Senkung manifestieren kann.

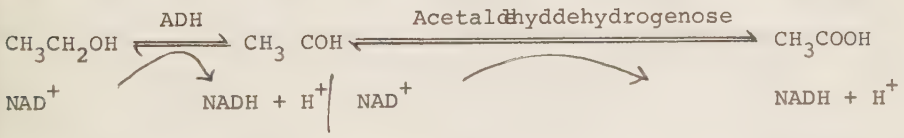
Teleologisch betrachtet, könnte es sich bei der adrenalinbedingten zweiten Phase um eine Kompensationsreaktion des Organismus zur Wiederherstellung des erforderlichen Energieträgerbestandes im Blut handeln. Es wäre dies denn eine unspezifische Reaktion, die zum Beispiel dem FFS-anstieg im Hungerzustand entspräche.

Die intensivere und länger dauernde initiale Senkung bei der Glucosegruppe ist in ähnlicher Weise von GORDON 1957 (38) und EGGSTEIN 1966 (25) beobachtet worden. Letzterer fand bei intravenöser Glucosezufuhr u.a. eine gegenüber der Blutzuckersteigerung zeitlich verzögerte Senkung der FFS, unter intravenöser Lipofundingabe nach Erhöhung der FFS eine Senkung der Glucosemetaboliten Lactat und Pyruvat, welche Reaktionen er mit anderen gleichsinnigen unter dem Begriff 'energy excess' zusammenfaßt. Die Notwendigkeit einer anderen Deutung der ähnlich aussehenden ersten Phase in den Alkoholgruppen ergibt sich bei gleichzeitiger Betrachtung der Triglyzeridkurven.

Unter Alkohol steigen die Triglyzeride im Serum an. Da während der Versuche keine Fette zugeführt wurden, muß es sich - wie anfangs dargelegt - um Triglyzeride aus der Leber handeln. Bei der Neigung der Leber, unter Alkohol selbst zu verfetten, und unter Bezugnahme auf die oben zitierten Ergebnisse der Untersuchungen von REBOUCAS können diese Serumtriglyzeride nur aus dem FFS-pool des Plasmas in der Leber gebildet worden sein. Der Effekt, daß die Leber nach Äthanolzufuhr vermehrt Plasma-FFS einbaut unter Begünstigung der Triglyzeridbildung, wurde oben zitiert. Aus Bilanzgründen fällt dann der FFS-Spiegel im Plasma ab und führt zur kompensatorischen zeitlich verzögerten FFS-Mobilisation im Fettgewebe. Diese Auffassung aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse widerspricht nicht den auch von anderen Untersuchern gefundenen Ergebnissen; der grundsätzliche Widerspruch zu den Befunden von ELKO (26), MAICKEL (59), MALLOV (61) und AMMON (8), die keine Änderung oder mehr oder weniger starke Erhöhungen der FFS beschrieben, stellt sich als scheinbarer heraus, da die ersten Meßwerte dieser Untersuchungen erst 2 Stunden nach der Alkoholgabe durchgeführt wurden und damit die erste Phase nicht erfaßt werden konnte.

Es bleibt, den durch Einzeluntersuchungen wahrscheinlich gemachten genauen Mechanismus der ersten Phase zu erläutern. Dazu muß auf den Abbau des Äthylalkohols, der zu 9o % in der Leber stattfindet, eingegangen werden.

Der erste Schritt ist die Oxydierung zu Acetaldehyd, der durch die zinkhaltige, im Zytoplasma der Leberzelle befindliche Alkoholdehydrogenase (ADH) bewerkstelligt wird. Dabei wird NAD^+ als Coenzym der ADH zu $NADH + H^+$ reduziert. Der weitere Abbau erfolgt entweder mit Hilfe der Acetaldehyddehydrogenase über die freie Essigsäure oder über einen direkten Weg zum Acetyl-Coenzym A. (s. Abb. 1o)



Für den ersten Weg sprechen Untersuchungen von SMITH (87) und von LIEBER (51a), die in vivo und in vitro gleichviel Einbau von ^{14}C in die verschiedenen Stoffwechselprodukte des Acetyl-Coenzym A bei

Gabe von ^{14}C - 1 - Acetat und ^{14}C - 1 - Äthanol fanden, sowie der Nachweis eines erhöhten Lebergehaltes an freier Essigsäure nach Alkoholgabe. (57) Coenzym der Acetaldehyddehydrogenase ist wieder NAD, es entsteht also bei der zweiten Oxydation wieder $NADH + H^+$. Der Anstieg des Quotienten $\frac{NADH + H^+}{NAD}$ in der Leber nach Alkoholgabe ist vielfach beschrieben worden. (32, 65, 86) und wurde von LIEBER als eine spezifische Alkoholwirkung aufgrund des höheren Wasserstoffgehaltes des Alkohols und seiner hauptsächlichen Metabolisierung in der Leber gegenüber etwa Glucose angesehen. Dieser Anstieg im Verhältnis $NADH + H^+/NAD$ verursacht eine Verschiebung in verschiedenen Redoxsystemen der Leberzelle, zum Beispiel im Lactat/Pyruvatsystem. Erhöhte Lactatwerte in der Leber nach Äthanol wurden von SELIGSON (83), MENDELOFF (64) und LIEBER (53) mitgeteilt . Neben der von der Fettleberentstehung unabhängigen Fettsäuresynthese wurde schließlich von NIKKILÄ ein weiteres "Wasserstoffverschiebesystem" beschrieben und in seiner Bedeutung für den Lipidstoffwechsel der Leber erkannt (65). Durch Aufnahme von Wasserstoff entsteht im Nebenschluß zum normalen Kohlenhydratabbau aus Dihydroxy-aceton-phosphat L - - Glyzerophosphat; der Gehalt an L - - Glyzerophosphat ist nach Alkoholgabe in der Leber erhöht. (65) Aus anderen Untersuchungen von STEIN (88), SCHAPIRO (85) und TZUR (91) ging hervor, daß L - - Glyzerophosphat der Hauptakzeptor für die FFS ist, sowohl bei der Phosphatid- als auch bei der Triglyzeridsynthese. L - - Glyzerophosphat wird entweder aus Dihydroxy-aceton-Phosphat mit Beteiligung der Glyzerophosphat-dehydrogenase unter Wasserstoffaufnahme aus $NADH + H^+$ oder aus Glyzerin mit Hilfe der Glyzerokinase und unter Verbrauch von ATP gebildet. Die alkoholspezifische Stoffwechsellage in der Leber durch den erhöhten $NADH + H^+/NAD$ Quotienten führt also unter anderem zur Erhöhung des Zählers im System 2:

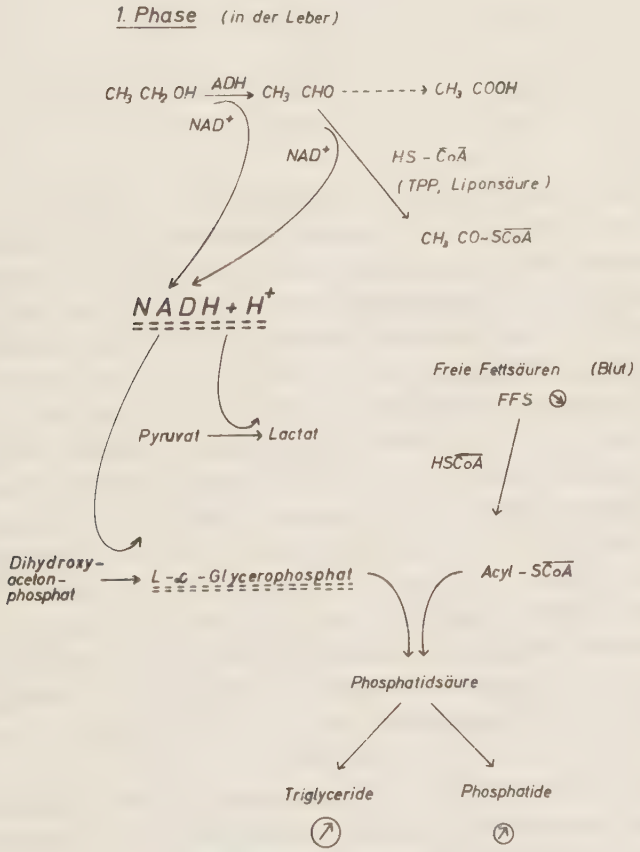
1. $$\frac{[\text{DHAP}]\ (\text{Di-OH-acetonphosphat}) \times [NADH + H^+]}{[\text{L} \alpha \text{ GP}] \times [NAD]} = k$$

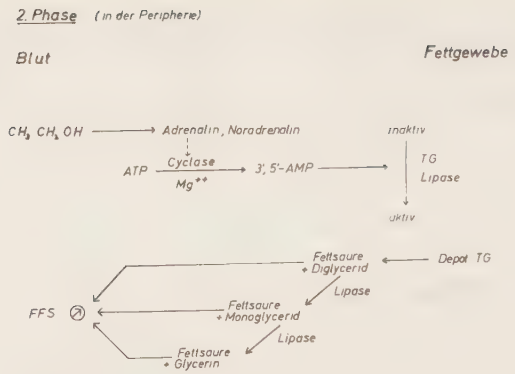
2. $$\frac{[\text{L} \alpha \text{ GP}] \times [2\ \text{FFS}]}{[\text{Phosphatidsäure}]} = k$$

Zur Erhaltung des Gesamtquotienten wird die Phosphatidsäuresynthese gesteigert und damit werden die FFS aus dem durchströmenden Blut vermehrt entnommen.

Eine Senkung des L - α - Glyzerophosphatgehalts während Triglyzeridbildung und unter Hunger und Adrenalin konnte von TZUR nachgewiesen werden.
Zur besseren Übersichtlichkeit möge das folgende Schema dienen:

Abb. 1o





Beziehungen zwischen Fettleber und Serumlipidveränderungen wurden schon bei der Abgrenzung der typischen alkoholischen Leberverfettung von der Leberverfettung nach Phosphorvergiftung erwähnt. Dabei ist erstere mit einem Anstieg, letztere mit einem Abfall der Triglyzeride im Serum verbunden. Diese Unterscheidungen aufgrund von experimentellen Untersuchungen werden in der Klinik in der Regel bestätigt. FEIGL berichtet, daß die Alkoholiker, die keine erhöhten Lipidwerte im Serum aufwiesen, zumeist in einem sehr reduzierten Ernährungszustand waren. ZIEVE erwähnt, daß bei akuten Intoxikationen die Serumlipidveränderungen, dagegen in chronischen Fällen, die Fettleber mehr im Vordergrund stehe. Aus diesen Beobachtungen ließe sich schließen, daß bei den Fällen dieser Untersucher, die mit weniger starken Veränderungen der Blutlipide einhergingen, es infolge Eiweißfehlernährung zu einer im Vergleich zur Synthese geringeren Ausschüttung von Lipiden, vor allem Triglyzeriden, und damit zu stärkerer Retention in der Leber gekommen sei.

Bei der Betrachtung der Serumlipiderhöhungen im Zusammenhang mit der Arteriosklerosegefährdung und -entstehung ist an dieser Stelle auf die Rolle der verschiedenen Lipidfraktionen noch nicht eingegangen worden. In neuerer Zeit wurde die besondere Bedeutung der Triglyzeride neben der des Cholesterins hervorgehoben. (3, 81) ALBRINK stellte bei Herzinfarkt, FELDMANN und ALBRINK bei Cerebralsklerose eine engere Korrelation von Häufigkeit und Schweregard

zum Triglyzerid- als zum Cholesterinspiegel fest. (3, 29) Nach BÖHLE (12) weisen Erhöhungen der allerdings errechneten Triglyzeride engere Korrelationen zur klinisch manifesten Arteriosklerose auf als die Steigerungen des Cholesterins oder der Phosphatide. Die gleiche Feststellung trafen BRAUNSTEINER und Mitarbeiter bei einem Vergleich von 181 Gesunden und 87 Myokardinfarktpatienten. (15)

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, soweit sie zur Arterioskleroseätiologie eine direkte Verbindung haben könnten, zeigen eine erhebliche Erhöhung gerade der Triglyzeridfraktion, deren große Bedeutung in den letzten Jahren herausgestellt wurde.

Zwar ist eine Beziehung zwischen Arteriosklerose und Alkoholgenuß verschiedentlich abgelehnt worden, aber CABOT z.B. erklärte diese seine Ansicht selbst damit, daß die Arteriosklerose erst in einem Alter auftrete, in dem die meisten Alkoholiker schon gestorben seien. Diese Aussage stammt aus dem Jahre 19o4 und trifft heute in dieser Ausschließlichkeit sicher nicht mehr zu. (18) WILENS fand zwar ebenfalls weniger Arteriosklerose unter Alkoholikern als der normalen Erwartung entsprochen hätte. Es handelte sich jedoch bei seinen Untersuchungen um nicht vergleichbare Kollektive wegen der großen Differenzen in den Durchschnittsaltern. (97) Andere Einwände bestehen darin, daß chronische Alkoholiker an der allgemeinen Überernährung nicht teilhätten und damit ein wesentlicher Faktor für die Arterioskleroseentstehung entfallen. Der Modus des Alkoholgenusses hat sich aber in größeren Kreisen in den letzten Jahren dahingehend geändert, daß er mit 'normaler' oder zusätzlicher Nahrungszufuhr einhergeht, wobei schon die 'normale' Ernährung überkalorisch ist. Jedenfalls stellten WYNDER, LEMON und BROSS bei Angehörigen der nordamerikanischen Glaubensgemeinschaft "The Seventh - Day - Adventist", die nikotin- und alkoholabstinent leben, einen selteneren und dann erst in wesentlich höherem Alter manifesten Befall an Coronarsklerose fest. (1oo)

Unsere Untersuchungen spiegeln den Zustand erhöhten Alkoholverbrauchs bei überkalorischer Ernährung, wie er in den Wohlstandsländern in den letzten Jahren zu beobachten ist, insofern gut wieder, als sie an gesunden, durchschnittsernährten Probanden durchgeführt wurden; die Ergebnisse lassen die Deutung zu, daß alkoholbedingte Änderungen in den Serumlipiden mit steigendem Alkoholkonsum der Bevölkerung zum Anstieg der Arteriosklerosеerkrankungen in den letzten Jahren beigetragen haben und weiter beitragen können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Unter Äthylalkoholbelastung wurden bei gesunden männlichen Personen im Alter von 2o - 3o Jahren in 25 Versuchen die Triglyzeride, Phosphatide, das freie und das gesamte Cholesterin im Serum, bei 8 Probanden gleichzeitig die freien Fettsäuren im Plasma bestimmt. Kontrolluntersuchungen wurden bei 5 Versuchspersonen unter isokalorischer Glucosebelastung und bei 5 nüchternen Probanden ohne Alkoholgaben vorgenommen.

2. Es zeigten sich unter der Einwirkung des Äthylakohols Erhöhungen der Triglyzeride und charakteristische Veränderungen der freien Fettsäuren: eine initiale Senkung und eine darauffolgende Erhöhung. Widersprüche zu Angaben in der Literatur sind z.T. durch zeitliche Unterschiede bei den Blutabnahmen erklärlich, darüber hinaus wurden bisher nur über ähnliche Untersuchungen bei kleineren Probandenzahlen mit hauptsächlich chronischen Alkoholikern und Zirrhotikern berichtet.

3. Es wird versucht, diese Ergebnisse im Rahmen der Forschungen zur Ätiologie der alkoholbedingten Fettleber zu diskutieren, und den durch Einzeluntersuchungen wahrscheinlich gemachten Mechanismus der Entstehung von Fettleber und Serumlipidveränderungen darzustellen.

4. Es ergibt sich, daß häufiger Alkoholgenuß bei noch stoffwechselgesunden Personen als eine der möglichen Ursachen arteriosklerotischer Veränderungen in Betracht gezogen werden muß.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABELIN, I., HERREN, C., BERLI, W., Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus, Helv. med. Acta 25 S. 591 (1958)

2. ADDISON, T., Observations on fatty degeneration of the liver, Guy's Hosp. Rep. 1 S. 476 (1836)

3. ALBRINK, M.J., Triglycerides, Lipoproteins and Coronary Artery Disease, Arch. Int. Med. 1o9 S. 345 (1962)

4. ALBRINK, M.J., KLATSKIN, G., Lactescence of Serum following Episodes of Acute Alcoholism and Its Probable Relationship to Acute Pancreatitis, Am. J. Med. 23 S. 26 (1957)

5. ALLEN, R.J.L., The Estimation of Phosphorus, Biochem. J. 34 S. 858 (194o)

6. AMMON, H.P.T., Zum Mechanismus der Coenzym A-Inaktivierung nach Verabreichung von Äthanol, Arch. exp. Path. Pharmakol. 251 S. 114 (1965)

7. AMMON, H.P.T., ESTLER, C.J., HEIM, F., Akute Äthanolvergiftung und Leberstoffwechsel, Arch. int. Pharmacodyn. 159 S. 258 (1966)

8. AMMON, H.P.T., ESTLER, C.J., ZELLER, W., PFEIFFER, R., Zeitlicher Zusammenhang zwischen Blutalkoholspiegel und Änderung des Lipidgehaltes im Blut und Leber, Medizina pharmacol. Exp. 14 S. 585 (1966)

9. ANTONI, A., BERSOHN, I., Serum Triglyceride Levels in South African Europeans and Bantu and in Ischemic Heart Disease, Lancet 1 S. 998, (196o)

1o. BAIER, H., KNICK, B., v.d. EMDEN, A., RUCKES, J., Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes, Med. Welt 1964 S. 1813

11. BARTLETT, G.R., Phosphorus Essay in Column Chromatography J. Biol. Chem. 234 S. 466 (1959)

12. BÖHLE, E., Zur Problematik der Lipidanalysen des Blutes bei der Arteriosklerose, Ergebnisse Labor-Med. 2 S. 1o6, (1965)

13. BÖHLE, E., Fettlebersymposion Erlangen 1967, im Druck

14. BOUCHIER, J.A.D., DAWSON, A.M., The Effect of Infusions of Ethanol on the Plasma Free Fatty Acids in Man, Clin. Sci. 26 S. 47 (1964)

15. BRAUNSTEINER, H., SAILER, S., SANDHOFER, F., DI PAULI, R., GABL, F., JUNG, A., Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt, Wien. Klin. WoSchrift 77 S. 859 (1965)

16. BRODIE, B.B., BUTLER, W.M. jr., HORNING, M.C., MAICKEL, R.P., MALING, H.M., Alcohol Induced Triglyceride Deposition in Liver through Derangement of Fat Transport, Amer. J. Clin. Nutr. 9 S. 432 (1961)

17. BRODIE, B.B., MAICKEL, R.P., Role of Sympathic Nervous System in Drug Induced Fatty Livers, Anu. New York Acad. Sc. 1o4 S. 1o49 (1963)

18. CABOT, R.C., Relation of Alcohol to Arteriosclerosis, J.A.M.A. 43 S. 774 (19o4)

19. CASIER, H., Accumulation of Alcohol Metabolites in the Form of Total Lipids and Fatty Acids in the Organism, Quart. J. Stud. Alcohol 23 S. 529 (1962)

2o. CASTENFORS, H., HULTMAN, E., JOSEPHSON, B., Effect of Intravenous Infusions of Ethyl Alcohol on Estimated Hepatic Blood Flow in Man, J. Clin. Invest. 39 S. 776 (196o)

21. DI LUZIO, N.R., Effect of Acute Ethanol Intoxication on Liver and Plasma Lipid Fractions of the Rat., Amer. J. Physiol 194 S. 453 (1958)

22. DI LUZIO, N.R, POGGI, M., Abnormal Lipid Tolerance and Hyperlipemia in Acute Ethanol-Treated Rats, Life Sc. S. 751 (1963, 1o)

23. DOLE, V.P., Relation Between Non-Esterified Fatty Acids in Plasma and Metabolism of Glucose, J. Clin. Invest. 35 S. 15o (1956)

23a DUNCOMBE, W.G., The Colorimetric Microdetermination of Non-Esterified Fatty Acids in Plasma, Clin. Chim. Acta 9 S. 122 (1964)

24. EGER, W. Das zentrale und periphere Funktionsfeld des Leberläppchens unter Äthyl- und Methylalkohol, Med. Monatsschrift 6 S. 363 (1952)

25. EGGSTEIN, M., Carbohydrates and Lipid Metabolism, Pathophysiolog. u. Klin. Aspekte des Fettstoffwechsels, Hrsgb. Schettler, G., Sanwald, R.G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966, S. 65

26. ELKO, E.E., WOOLES, W.R., DI LUZIO, N.R., Alterations and Mobilization of Lipids in Acute Ethanol-Treated Rats, Amer. J. Physiol. 2o1 S. 923 (1961)

27. FEIGELSON, E.B., PFAFF, W.W., KARMEN, A., STEINBERG, D., The Role of Plasma FFA in Development of Fatty Liver, J. Clin. Invest. 4o S. 2171 (1961)

28. FEIGL, J., Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipoide. Chemische Untersuchungen zur Kenntnis der Entwicklung und des Aufbaus von Lipämien V, Biochem. Zeitschr. 92 S. 282 (1918)

29. FELDMAN, R.G., ALBRINK, M.J. Serum Lipid and Cerebrovascular Disease, Arch. Neurol. (Chic.) 1o S. 91 (1964)

3o. FISKE, C.M., SUBBA ROW, Y., The Colorimetric Determination of Phosphorus, J. Biol. Chem. 66 S. 375 (1925)

31. FOLCH, J. LEES, M., SLOANE-STANLEY, D.H., A Simple Method for the Isolation and Purification of Total Lipids from Animal Tissues, J. Biol. Chem. 226 S. 497 (1957)

32. FORSANDER, O., RÄIKÄ, N., SUOMALAINEN, H., Alkoholoxydation und Bildung von Acetoacetat in normaler glycogenarmer intakter Rattenleber, Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.312 S. 243 (1958)

33. FREDRICKSON, D.S., Transport of Fatty Acids, Physiol. Rev. 38 S. 385 (1958)

34. FREDRICKSON, D.S., GORDON, R.S. jr., The Metabolism of ^{14}C Labeled NEFA. J. Clin. Invest. 37 S. 15o4 (1958)

35. GARLIND, T., GOLDBERG, L., GRAF, K., PERMAN, E.S., STRANDELL, T., STROM, G., Effect of Ethanol on Circulatory, Metabolic and Neurohormonal Function during Muscular Work in Men, Acta Pharm. Tox. (KBH) 17 S. 1o6 (196o)

36. GEBELEIN, H. HEITE, H.J., Statistische Urteilsbildung, Springer Verlag, Berlin/Göttingen 1951, S. 142

37. GIACOBINI, E., IzIKOWITZ, S., WEGMANN, A., The Urinary Excretion of Noradrenaline and Adrenaline during Acute Alcohol Intoxication in Alcoholic Addicts, Experientia 16 S. 467 (196o)

38. GORDON, R.S. jr., CHERKES, A., Unesterified Fatty Acids in Human Plasma, J. Clin. Invest. 35 S. 2o6 (1957)

39. GRANDE, F., HAY, L.J., HEUPEL, H.W., AMATUZIO, D.S., Effect of Ethanol on Serum Colesterol Concentration in Dog and Man, Circulation Res. 8 S. 81o (196o)

4o. GREENMAN, L., TIPPING, J.S., ROSENBAUM, J.D., The Influence of Alcohol on the Intravenous Galactosetolerance Test, Am. J. Med. Sci. 217 S. 644 (1949)

41. HOEFLMAYR, J., FRIED, R., Eine rasch durchführbare Methode zur Bestimmung des freien Cholesterins, Med. Welt 1964 S. 2o15

42. HORNING, MG., WILLIANS, E.A., MALING, H.M., BRODIE, B.B., Depot Depot Fat as Source of Increased Liver Triglycerides after Ethanol, Biochem. Biophys. Res. Comm. 3 S. 635 (196o)

43. JONES, D.P., LOSOWSKY, M.S., DAVIDSON, C.S., Effects of Ethanol on Plasma Lipids in Man, J. Lab. Clin. Med. 62 S. 675 (1963)

44. JONES, D.P., LOSOWSKY, M.S. Low LPL Activity as a Factor in the Pathogenesis of Alcoholic Hyperlipemia, J. Clin. Invest. 42 S. 945 (1963)

45. KAFFARNIK, H., GROSS, W., JUCHEMS, R., Über die Treffsicherheit von Labrountersuchungen in der Diagnostik der Fettleber, Münch. med. W.Schr. 1o9 S. 199 (1967)

46. KESSLER, J.I., KNIFFEN, J.C., JANOWITZ, H.D., LPL Inhibition in Hyperlipemia of Acute Alcoholic Pancreatitis, New Eng. J. Med. 269 S. 943 (1963)

47. KEYS, A., ANDERSON, J.T., The Relationship of the Diet to the Development of Atherosclerosis in Man, National Research Council 1955, Symposion of Atherosclerosis

48. KLINGMAN, G.J., GODDALL, Mc. C., Urinary Epinephrine and Levarterenol Excretion during Acute Sublethal Alcohol Intoxication in Dogs, J. Pharmacol. (Exp. Ther.) 121 S. 313 (1957)

49. LAMBERT, H., Neish, Rapid Method for Estimation of Glycerol In Fermentation Solutions, Canad. J. Res. 28 S. 83 (195o)

5o. LE BLOND, C.P., THOAI, NGUYEN-VAN, SEGAL, G., Infiltration graisseuse du foie sous l'action des agents nocifs, C.R. Soc. Biol. (Paris) 13o S. 1557 (1939)

51. LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., DAVIDSON, C.S., Comparison of Hepatic Synthesis and Peripheral Mobilization of Fat in the Production of Ethanol Induced Fatty Liver, Clin. Res. 1o S. 23o (1962)

51a LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., SCHMID, R., Effect of Ethanol on Fatty Acid Metabolism in Liver Slices, Biochem. Biophys. Res. Com. 1 S. 3o2 (1959)

52. LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., Effect of Ethanol on Hepatic Fatty Acid Metabolism in Combined in Vivo and in vitro Experiments, Gastroenerology 42 S. 466 (1962)

53. LIEBER, C.S., LEEVY, C.M., STEIN, S., Effect of Ethanol on Plasma Free Fatty Acids in Man, J. Lab. Clin. Med.59 S. 826 (1962)

54. LIEBER, C.S., SCHMID, R., The effect of Ethanol on Fatty Acid Metabolism. Stimulation of Hepatic Fatty Acid Synthesis in Vitro, J. Clin. Invest. 4o S. 394 (1961)

55. Lipids an Lipidoses, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York 1967, Hrsg. Schettler, G., S. 52, 53

56. LOSOWSKY, M.S., JONES, D.P., DAVIDSON, C.S., LIEBER, C.S., Studies of Alcoholic Hyperlipemia and Its Mechanism, Amer. J. Med. 35 S. 794 (1963)

57. LUNDQUIST, F., TYGSTRUP, N., WINKLER, K., MELLEMGAARD, K., MUNCK-PETERSEN, S., Ethanol metabolism and Production of Free Acetate in Human Liver, J. Clin. Invest. 41 S. 955 (1962)

58. MACKAY, E.M., Influence of Adrenalectomy on Liver Fat as Varied by Diet and other Factors, Am. J. Physiol. 12o S. 361 (1937)

59. MAICKEL, R.P., PAOLETTI, R., Role of Pituitary-Adrenal System in Derangement of Fat Mobilization Produced by Ethanol, Fed. Proc. 2o S. 276 (1961)

6o. MALING, H.M. HORNING, M.G., BUTLER, W.M. jr., HIGHMAN, B., BRODIE, B.B., Triglyceride Deposition in Rat Liver through Derangement of Fat Transport by Various Chemical Agents, Fed. Proc. 19 S. 229 (196o)

61. MALLOV, S., Effect of Ethanol Intoxication on Plasma Free Fatty Acids in the Rat, Quart. J. Stud. Alcohol, 22 S. 25o (1961)

62. MALLOV, S., Effect of Chronic Ethanol Intoxication on Liver Lipid Content of Rats, Proc., Soc. Exp. Biol. Med. NY 88 S. 246 (1955)

63. MALLOV, S., BLOCH, J.L., Role of Hypophysis and Adrenals in Fatty Infiltration of Liver Resulting from Acute Ethanol Intoxication, Am. J. Physiol. 184 S. 29 (1956)

63a MARTINI, G.A., DÖLLE, W., Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol, Dtsch. med. W.Schr. 9o S. 793 (1965)

64. MENDELOFF, A.I., Effects of Intravenous Infusions of Ethanol Upon Estimated Hepatic Blood Flow in Man, J. Clin. Invest. 33 S. 1298 (1954)

65. NIKKILÄ, E.A., OJALA, K., Role of Hepatic L - - Glycerophosphate and Triglyceride Synthesis in Production of Fatty Liver by Ethanol, Proc., Soc. Exp. Biol. Med. 113 S. 814 (1963)

66. PERMAN, E.S., The Effect of Ethyl Alcohol on the Secretion from the Adrenal Medulla of the Cat, Acta Physiol. Scand. 48 S. 323 (196o)

67. POLYAKOVA, V.I., Effect of Alcohol on the Carbohydrate Function of the Liver According to the Galactose Test, Quart. J. Stud. Alc. 22 S. 15o (1961)

68. RATSCHOW, M., Angiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

69. RAUTERBERG, W., Über die Häufigkeit der Koronarsklerose und des Myokardinfarktes in der Nachkriegszeit, Dtsch. Gesundheitswesen 12 S. 325 (1958)

7o. REBOUCAS, G. ISSELBACHER, K.J., Studies on The Pathogenesis of Ethanol-Induced Fatty Liver, J. Clin. Invest. 4o S. 1355 (1961)

71. RICHTERICH, R., LAUBER, K., Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum VIII Mitteilung über Ultramikromethoden im klinischen Laboratorium, Kli. Wo. 4o S. 1252 (1962)

72. RIZACK, M.K., An Epinephrine Sensitive Lipolytic Activity in Adipose Tissue, J. Biol. Chem. 236 S. 657 (1961)

73. RIZACK, M.K., Activation of Adrenaline Sensitive Lipolytic Activity from Adipose Tissue by Adenosine 3'5' Phosphate, J. Biol. Chem. 239 S. 392 (1964)

74. ROKITANSKY, C. A Manual of Pathological Anatomy, Sydenham Soc. London, 1849, Vol. 2 S. 145

75. SCHAPIRO, R.H. DRUMMEY, G.H. SCHEIG, R., MENDELSON, J.H., ISSELBACHER, K.J. Abnormalities of Lipid Transport Accompanying Prolonged Alcohol Ingestion in Man, Gastroeneterology 44 S. 849 (1963)

76. SCHAPIRO, R.H., DRUMMEY, G.D., SHIMIZU, Y., ISSELBACHER, K.J., Studies on the Pathogenesis of the Ethanol Induced Fatty Liver II Effect of Ethanol on Palmitate 1 - ^{14}C Metabolism by the Isolated Perfused Rat Liver, J. Clin. Invest. 43 S. 13338 (1964)

77. SCHAPIRO, R.H., SCHEIG, R.L., DRUMMEY, G.D., MENDELSON, J.H., IsSELBACHER, K.J., Effect of Prolonged Ethanol Ingestion on the Transport and Metabolism of Lipids in Man, New Engl. J. Med. 272 S. 61o (1965)

78. SCHAPIRO, R.H., SHIMIZU, Y., DRUMMEY, G.D., ISSELBACHER, K.J., Decreased Triglyceride Release in the Pathogenesis of the Alcoholic Fatty Liver, Clin. Res. 1o S. 234 (1962)

79. SCHEIG, R.L., ISSELBACHER, K.J., Effect of Ethanol on the Liver: Evidents for Preferential Synthesis of Triglycerides, J. Clin. Invest. 42 S. 975 (1963)

8o. SCHETTLER, G., Arteriosklerose, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961, S. 3o6

81. SCHETTLER, G., Neuere Ergebnisse klinischer Fettstoffwechselstudien, Medizin und Ernährung 6 S. 2o1 (1965)

82. SEAKINS, A., ROBINSON, D.S., Changes Associated with the Production of Fatty Livers by White Phosphorus and by Ethanol in the Rat, The Biochemical J. 92 S. 3o8 (1964)

83. SELIGSON, D., WALDSTEIN, S.S., GIGE, B., MEKONVEY, W.H., SBOROV, V.M., Some Metabolic Effects of Ethanol in Humans, Clin. Resp. 1 S. 86 (1953)

84. SHAFRIR, E., STEINBERG, D., The Essential Role of the Adrenal Cortex in the Response of Plasma Free Fatty Acids, Cholesterol and Phospholipids to Epinephrine Injection, J. Clin. Invest. 39 S. 31o (196o)

85. SHAPIRO, B., STATTER, M., ROSE, G., Pathways of Triglyceride Formation in Adipose Tissue, Biochim. Biophys. Acta 44 S. 373 (196o)

86. SMITH, N.E., NEWMAN, H.W., Rate of Ethanol Metabolism in Fed and Fasting Animals, J. Biol. Chem. 234 S. 1544 (1959)

87. SMITH, N.E., NEWMAN, H.W., Ethanol 1 - ^{14}C and Acetate 1 - ^{14}C Incorporation into Lipid Fractions in the Mouse, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1o4 S. 282 (196o)

88. STEIN, Y., SHAPIRO, B., Glyceride Synthesis by Microsome Fractions of Rat Liver, Biochim. Biophys. Acta 3o S. 271 (1958)

88a STETTEN, D.W. jr., SALCEDO, J. jr., The Source of the Extra Liver Fat in Various Tipes of Fatty Liver, J. Biol. Chem. 156 S. 27 (1944)

89. THALER, H., Die Fettleber und ihre Probleme, Der Internist, 7 S. 21 (1966)

9o. Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 1952 - 1958

91. TZUR, R., TAL, E., SHAPIRO, B., L - - Glycerophosphate as Regulatory Factor in Fatty Acid Esterification, Biochim. Biophys. Acta 84 S. 18 (1964)

92. VAN HANDEL, E., ZILVERSMIT, D.B. Micromethod for the Direct Determination of Serum Glycerides, J. Lab. Clin. Med. 5o S. 152 (1957)

93. VERZAR, F., LASZT, C., Nebennierenrinde und Fettwanderung Biochim. Zeitschr. 288 S. 356 (1936)

94. WAKABAYASHI, M., HORNING, M.G., MALING, H.M., BRODIE, D.B., Fed. Proc. 2o S. 276 (1961)

95. WATSON, D., A simple Method for the Determination of Serum Cholesterol, Clin. Chim. Acta 5 S. 637 (196o)

96. WHITE, J.E., ENGEL, F.L., Al Lipolytic Action of Epinephrine and Norepinephrine on Rat Adipose Tissue in Vitro, Proc. Soc. Exp. Biol. NY 99 S. 375 (1958)

97. WILENS, S.L., Relation of Chronic Alcoholism to Atherosclerosis, J.A.M.A. 135 S. 1136 (1947)

98. WOOL, I.G., GOLDSTEIN, M.S., Role of Neurohumors in the Action of the Adrenal Cortical Steroids: Mobilization of Fat, Am. J. Physiol. 175 S. 3o3 (1953)

99. WOOL, I.G., GOLDSTEIN, M.S., RAMEY, Role of Epinephrine in the Physiology of Fat Mobilization, Am. J. Physiol 178 S. 427 (1954)

1oo. WYNDER, E.L., LEMON, F.R., BROSS, I.J., Cancer and Coronary Artery Disease Among Seventh-Day Adventist. Cancer (Philadelphia) 12 S. 1o16 (1959)

1o1. YUDKIN, J., The Epidemiology of Coronary Disease, Progress in Cardiovascular Diseases I, S. 116 ; (1958)

1o2. ZIEVE, L., Jaundice, Hyperlipemia and Hemolytic Anemia: a Heretofore Unrecgnized Syndrome Associated With Alcoholic Fatty Liver and Cirrhosis, Am. Intern. Med. 48 S. 471 (1958)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G.W. Löhr bin ich zu großem Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg verpflichtet.
Herrn Dr. H. Kaffarnik danke ich für die Überlassung des Themas und viele nützliche Hinweise.
Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. F. Schleyer für die Durchführung der Alkoholbestimmungen im Gerichtsmedizinischen Institut und Herrn Dipl. Mathematiker L. Zöfel vom Rechenzentrum der Universität Marburg für die statistische Bearbeitung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Ich, Jürgen Schneider, wurde am 9.Juli 1943 als Sohn des Arztes Dr. Walter Schneider und der Zahnärztin Dr. Gerda Schneider, geb. Müller, in Colmar/Elsaß geboren.
Nach Schulbesuch in Königheim/Nordbaden, Tauberbischofsheim und Euskirchen/Rheinland legte ich Ostern 1963 am Emil-Fischer-Gymnasium in Euskirchen die Reifeprüfung ab.
Das Studium der Medizin nahm ich im SS 63 in Tübingen auf, wo ich im Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das erste klinische Semester belegte ich im WS 65/66 in Wien, die folgenden in Marburg.
Seit Ende SS 68 stehe ich im Staatsexamen, bestanden am 16.12.1968.

Marburg, den 25. Oktober 1968 Jürgen Schneider

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Tübingen: Barbey, Bartels, Brecht, Buddeke, Bues, Feneis, Fischer, Graumann, Grell, Kretschmer, Krüger, Kutscha, Merkle, Moll, Mörike, Müller, Nultsch, Rüdorff, Schneider, Weitzel,

in Wien: Artner, Benda, Chiari, Chiari, Fellinger, Fuchsig, Gitsch, Hruby, Krauß, Kucsko, Kyrle, Novotny, Ullik,

in Marburg: Beckmann, Behrend, Berendes, Buchholz, Cleve, Dittrich, Dölle, Exner, Ganz, Gedigk, Graul, Hardewig, Heuser, Hermann, Hildebrandt, Hupe, Jacob, Knauff, Kreutz, Krüpe, Lang, Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochement, Pots, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schneider, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Trautwein.